

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 山田 奈美恵

本研究は、メタボリックシンドロームの病態における動脈硬化進展に及ぼすアディポネクチンとレニン・アンジオテンシン系の役割を検討する目的で、1. アンジオテンシン II のアディポネクチンノックアウトマウスへの作用、2. AT1 受容体阻害剤であるバルサルタンのアディポネクチンノックアウトマウスへの作用と、3. アンジオテンシン II の標的遺伝子であり、血管組織リモデリングに重要な転写因子 KLF5 に対する作用を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. アディポネクチンノックアウトマウスと野生型マウスに対してアンジオテンシン II 及び高脂肪食負荷を行ったところ、野生型マウスでは血中アディポネクチン濃度が低下した。また、アディポネクチンノックアウトマウスは有意な体重増加と血中中性脂肪値の増加を認めた。その体重増加は主に白色脂肪細胞の重量増加であると考えられる。さらに、アディポネクチンノックアウトマウスと野生型マウスで比較すると、負荷前には有意差を認めなかった血中レプチン濃度がアンジオテンシン II と高脂肪食負荷を行うことで有意にアディポネクチンノックアウトマウスにて高値を示した。

2. アディポネクチンノックアウトマウスと野生型マウスにバルサルタンと高脂肪食を負荷したところ、バルサルタン投与はアディポネクチンノックアウトマウスにおいてインスリン感受性を改善して、インスリン分泌量を抑制させた。また、バルサルタン投与はいずれの遺伝子型においても高脂肪食負荷による血中レプチン濃度の上昇を有意に抑制した。

3. 培養大動脈平滑筋細胞にアディポネクチン受容体 AdipoR1 及び AdipoR2 が発現していることを確認した。アディポネクチンの投与は培養大動脈平滑筋細胞において AMP-dependent protein kinase (AMPK) 及び Akt のリン酸化を惹起した。さらにアディポネクチン前投与によりアンジオテンシン II による KLF5 発現誘導が抑制されること、ま

た KLF5 の転写に重要な Egr-1 と C/EBP $\beta$  の発現抑制を伴うことが分かった。シグナル伝達経路の解析では、アンジオテンシン II はそれぞれ MEK と Akt の経路によって Egr-1 と C/EBP $\beta$  の発現を誘導することと、アディポネクチンは AMPK の活性化を介して Egr-1 と C/EBP $\beta$  の両者の発現を抑制することによって KLF5 発現を抑制することが示された。

以上、本論文はレニン・アンジオテンシン系が糖代謝、脂質代謝に対して作用することを示しており、アディポネクチンは代謝経路において直接作用を有するのみならず、レニン・アンジオテンシン系が及ぼす影響に対しても相互作用をもつことを示している。また、アディポネクチンが血管平滑筋形質変換を制御する転写調節機構に直接作用を持つことも新たに明らかとされた。本研究はアディポネクチンとレニン・アンジオテンシン系との相互作用を見出し、メタボリックシンドロームの治療に対する新しいアプローチ方法を示す重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。