

## 論文審査の要旨および担当者

|        |  |
|--------|--|
| 学位申請者  | 風間 恭輔 (3DV12002 獣医薬理学)                                   |
| 学位論文題目 | 新規アディポサイトカイン omentin の高血圧症の病態に及ぼす影響に関する研究                |
| 担当者    | 主査 北里大学教授 佐々木 宣哉<br>副査 北里大学准教授 久留主 志朗<br>副査 東京大学准教授 堀 正敏 |

## 論文審査の要旨

内臓脂肪の蓄積を伴う肥満では、交感神経活性やインスリン抵抗性が亢進することで高血圧が発症・進展することが知られているが、その病態機序の全体像は解明されていない。これまで脂肪組織は単にエネルギーを蓄える貯蔵庫のようなものと考えられていた。しかし近年、様々な生理活性物質（アディポサイトカイン）を分泌することが認識されるようになった。特に肥満により肥大化した内臓脂肪組織において、アディポサイトカインの分泌は増減する。アディポサイトカインは肥満により誘発される心血管疾患を促進する悪玉と抑制する善玉に分類される。すなわち、肥満により血中アディポサイトカインのバランス（善玉 vs. 悪玉）は不均衡となり、高血圧の発症リスクが高まると考えられている。現在、悪玉としては TNF- $\alpha$ 、IL-6 などが知られているが、善玉としては唯一 adiponectin が同定されている。

Omentin は 2005 年に大網脂肪組織中で同定された比較的新規のアディポサイトカインである。近年の疫学調査により、内臓肥満による血中

omentin 濃度の低下が高血圧症のみならず 2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症などの発症率の増加と相関するという報告は非常に多い。当研究室ではこれまで肥満と高血圧の関連に着目し、omentin が摘出血管において nitric oxide (NO) 放出を介して弛緩反応をおこすこと、培養血管内皮細胞において NO 産生を介して TNF- $\alpha$  による炎症性反応を抑制することを明らかにした。これらの背景から、本研究では『omentin が肥満による高血圧症の病態に抑制的に働くのではないか』との仮説を立て、特に血管系に焦点を当てて研究を行った。

#### (1) 血管平滑筋炎症性反応に及ぼす影響

培養血管平滑筋細胞において、omentin は TNF- $\alpha$  による NADPH oxidase (NOX)/reactive oxygen species (ROS)/p38/c-Jun N-terminal kinase (JNK) 経路の活性化を介した単球接着因子 vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 の発現誘導を抑制した。さらに omentin は平滑筋細胞において TNF- $\alpha$  による単球接着を抑制した。内皮剥離ラット摘出動脈組織においても TNF- $\alpha$  による VCAM-1 発現誘導を抑制した。以上の結果から omentin が血管平滑筋において抗酸化作用により TNF- $\alpha$  による炎症性反応を抑制することが初めて示された (Kazama et al., *Eur J Pharmacol* 2012)。

#### (2) 血管平滑筋増殖・遊走に及ぼす影響

Omentin は血管平滑筋細胞において血小板由来増殖因子 PDGF-BB による増殖には影響を及ぼさなかったが、NOX/ROS/p38/heat shock protein27 経路の活性化を阻害し、SMCs 遊走を抑制した。また omentin はラット摘出腸間膜動脈組織において胎児血清による平滑筋細胞の out-growth を抑制した。さらに omentin 長期間投与はマウスにおいて頸動脈結紮処置による新生内膜の形成を抑制した。以上の結果から omentin は抗酸化作用により血管平滑筋の遊走を阻害し、血管壁リモ

デリングを抑制することが初めて示された(Kazama et al., *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2014)。

### (3) Omentin 急性静脈内投与のラット血圧に及ぼす影響

Omentin 処置後に noradrenaline (NA)を急性静脈内投与したところ血圧の上昇を抑制した。また omentin は angiotensin II による血圧の上昇を抑制した。同様に omentin は血管運動中枢興奮薬 dimorpholamine による血圧の上昇を抑制した。一方で、NO 合成酵素阻害薬を投与したラットにおいて omentin は NA による昇圧作用を抑制しなかった。以上の結果から omentin はアゴニストによる血圧の上昇を抑制するが、この作用機序には内皮由来 NO 産生が関与する可能性が示唆された(Kazama et al., *J Vet Med Sci* 2013)。

### (4) Omentin 長期間投与のラット肺高血圧症に及ぼす影響

Monocrotaline (MCT)誘発肺高血圧ラットを作成した。Omentin 長期間投与は MCT による肺動脈圧の上昇を抑制した。また omentin は MCT による右心肥大を抑制した。さらに omentin は肺動脈壁の肥厚を抑制した。Omentin は摘出肺動脈において MCT による内皮依存性及び非依存性弛緩反応の減弱を抑制した。以上の結果から omentin は血管壁リモデリング及び血管機能障害を阻害することで、MCT による肺高血圧及び右心肥大を抑制することが初めて示唆された(Kazama et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2014)。

本研究の *in vitro* の実験から、omentin は抗酸化作用により血管平滑筋の炎症性反応および遊走を抑制することを初めて明らかにした。さらに *in vivo* の実験から、omentin 急性投与がアゴニストによる昇圧作用を抑制すること、長期間投与が肺高血圧症を抑制することを明らかにした。過去の研究結果と併せると、omentin は血管構成細胞に直接働きかけ、血管内皮においては「NO 産生」を誘導し、また平滑筋においては「抗酸化作用」により、抗高血圧作用を示すことが示唆された。Omentin はこのように検討した様々な病態プロセスに対して抑制的

に働くことから、肥満による高血圧症治療に対する新たなターゲットとなる可能性が示唆された。

### 【論文審査の結果】

本研究は、脂肪組織由来サイトカイン omentin が高血圧症の病態に及ぼす影響を詳細に検討し、omentin が主に抗酸化作用を介して血管の炎症性反応と構造的リモデリングを阻害することにより高血圧症の病態を抑制的に制御する可能性を初めて示したものである。これら omentin に関する新たな知見は、肥満による高血圧症に対する新たな治療標的の基盤となることが期待できる。

本論文の著者は、在学 3 年間でこの成果をまとめて早期修了対象者として論文を提出した。審査員一同は、本論文が新規の知見を多く含み医学や獣医学の発展に寄与するものとの認識で一致した。更に、著者が真摯な研究態度と豊かな人間性を持ち、将来研究成果を社会に還元できる能力を有するものであり、博士（獣医学）の学位の授与に値すると判断した。