

学 位 論 文 要 旨

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

Studies on the effects of a novel adipocytokine, omentin, on
pathogenesis of hypertension development

北里大学大学院獣医学系研究科
獣医学専攻 博士課程

風間 恭輔

Kazama Kyosuke

指導教授 山脇 英之

平成 26 年度

2014

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、高血圧症のみならず2型糖尿病、脂質代謝異常症などアテローム性動脈硬化症のリスクとなる疾患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 **tumor necrosis factor (TNF)- α** , **interleukin-6**, **leptin** 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年に大網脂肪組織のcDNAライブラリー解析により同定された、313個のアミノ酸から成る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、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。よって **omentin** は、単なる肥満から高血圧症、2型糖尿病を合併した肥満症への移行の鍵を握る、重要なアディポサイトカインであると推察される。発見当初の *in vitro* の研究では、**omentin** がヒト脂肪細胞においてインスリンによるグルコースの取り込みを促進することが報告された。当研究室では、**omentin**

がラット摘出血管組織において nitric oxide (NO)放出を介して弛緩反応を起こすこと、培養血管内皮細胞において NO 産生を介して TNF- α による炎症性反応を抑制することを明らかにした。しかし、それ以外の omentin の病態生理的役割に関する基礎的な検討は全くなされてこなかった。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はいか』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。初めに、高血圧症の進展に関わる血管病態プロセスの中で、(1) 血管平滑筋の炎症性反応と、(2) 血管平滑筋の増殖・遊走を介した血管壁のリモデリングに及ぼす影響を in vitro で検討した。次に、omentin が in vivo ラット血圧に及ぼす(3) 急性と(4) 長期間処置の影響を検討した。

(1) 血管平滑筋炎症性反応に及ぼす影響 Omentin 単独処置は培養血管平滑筋細胞(smooth muscle cells: SMCs)の形態、炎症性シグナルの活性化、炎症性タンパク質の発現に影響を及ぼさなかった。一方、omentin 前処置は TNF- α 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 SMCs において TNF- α による U937 単球細胞の接着を抑制した。内皮剥離ラット摘出動脈組織においても TNF- α による VCAM-1 発現誘導を抑制した。このように omentin が血管平滑筋において抗酸化作用により TNF- α による炎症性反応を抑制することが明らかになった(Kazama et al., *Eur J Pharmacol* 2012)。

(2) 血管平滑筋増殖・遊走に及ぼす影響

Omentin 単独処置は SMCs 増殖に影響を及ぼさず、前処置も platelet-derived growth factor (PDGF)-BB による SMCs 増殖に影響を及ぼさなかった。一方、omentin 前処置は PDGF-BB による 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 前処置はラット摘出腸間膜動脈組織において fetal bovine serum による SMCs out-growth を抑制した。さらに omentin 長期間投与は BALB/c 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。これらの結果から 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示された (Kazama et al., *Am J Physiol* 2014)。

(3) Omentin 急性静脈内投与のラット血圧に及ぼす影響

Omentin 単独の急性静脈内投与はラット血圧に影響を及ぼさなかった。一方で omentin 投与後に noradrenaline (NA) を急性静脈内投与したところ収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇を抑制した。また omentin は angiotensin II による拡張期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 による拡張期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。これらの結果から omentin は主にアゴニストによる拡張期血圧の上昇を抑制するが、この作用機序には少なくとも一部は内皮由来 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 による平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また omentin

は MCT による右心肥大及び肺重量の増加を抑制した。さらに omentin は肺内肺動脈壁の肥厚を抑制した。血管反応性に及ぼす影響を検討したところ、omentin は摘出肺内肺動脈組織において 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。これらの結果から omentin は血管壁リモデリング及び血管機能障害を抑制することで 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のターゲットとなり得る非常に魅力的な分子である可能性が示唆される。