



Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin

SUKO, Adiarto

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2007-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3995

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003995>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 3 3 】

氏 名・(本 籍) SUKO Adiarto (インドネシア)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1831号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成19年3月25日

【 学位論文題目 】

Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1
expression is mediated by leptin

(心臓におけるエンドセリン-1の肥満による発現亢進はレプチン
によって誘導される)

審 査 委 員

主 査 教 授 千原 和夫

教 授 尾原 秀史

教 授 春日 雅人

【緒言】

飽食の時代であって肥満は先進国のみならず発展途上国においても大きな社会問題であり、その病態の解明と治療法の確立は急務である。特に肥満に加え、高血圧、インスリン抵抗性、脂質代謝異常などの危険因子が重積するメタボリックシンドロームは心血管系疾患の発症・進展に関与することから重要な臨床的課題として注目されている。しかしながら肥満症では高血圧など他の危険因子が伴わない場合でも心血管系疾患を合併することが知られており、肥満そのものが心臓に直接の悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

肥満と心臓をつなぐ鍵となる分子としてレプチンが注目されている。レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、食欲やエネルギー代謝のみならず広範な生理活性を持つことが最近明らかにされつつある。肥満症ではレプチンが交感神経系を活性化して血圧上昇をきたす可能性が示され、高血圧による圧負荷が二次的に心肥大をきたすと考えられてきた。しかし、正常血圧の肥満者においても、血中レプチン濃度と心肥大の程度が相関するとの報告もあり、血圧上昇を介さずレプチンが直接心肥大を引き起こしている可能性が示唆される。

エンドセリン-1は血管収縮活性を持つと同時に細胞増殖活性を持つペプチドであり、心肥大を含む種々の心血管系疾患の病態に関与していると考えられている。これまでにいくつかの研究室からレプチンが心肥大を引き起こす分子機構としてエンドセリン系の関与を示唆する研究が報告された。しかしながら、これらの報告はすべて培養細胞系を用いた研究であり、生体内でレプチンの上昇がエンドセリン系の発現に関与していることを示した報告はこれまでにない。

そこで本研究では肥満による心肥大の進展機構として、レプチンが心臓におけるエンドセリン-1の発現亢進を介しているという仮説をたて、この仮説に対し肥満病態モデルマウスを用いて検討した。その結果、私たちは高脂肪食によって作成した肥満モデルマウスの心臓においてエンドセリンの発現が亢進し、レプチンを欠損した遺伝的肥満モデルマウスでは心臓におけるエンドセリン発現が低下することを示した。

【方法と結果】

私たちは9週齢のC57/B6Jマウスを高脂肪食で飼育することにより肥満モデルを作成し、高脂肪食負荷後1週、2週、3週目にマウスを屠殺し血液および心臓を採取した。血中エンドセリン-1濃度を酵素免疫化学法で、心臓におけるエンドセリン-1 mRNAの発現量を定量的RT-PCR法を用いて測定した。3週間の高脂肪食負荷の結果、これらのマウスでは体重が有意に増加し、辜丸周囲

脂肪組織・体重比は負荷前の3倍になった。肥満に伴い、血中エンドセリン-1濃度の上昇、心臓におけるエンドセリン-1 mRNA およびエンドセリン変換酵素 mRNA の発現亢進を認めた。さらに体重増加とともに心臓におけるレプチンおよびレプチン受容体の発現が亢進した。一方、レプチンが遺伝的に欠損しているマウス (ob/ob マウス) では野生型マウスと比較して著明に体重が増加しているにもかかわらず、心臓におけるエンドセリン-1 の発現は低下し、血中エンドセリン-1 濃度の上昇は認められなかった。

【考察】

私たちは本研究において高脂肪食によって誘導される肥満モデルマウスにおいて血中および心臓におけるエンドセリン-1 の発現が亢進し、レプチンを遺伝的に欠損しているマウスでは心臓におけるエンドセリン-1 の発現が低下していることを示した。

これまでに、培養心筋細胞に対し外因性にレプチンを加えることにより細胞容積が増大することを示すいくつかの報告がある。これらの心筋細胞ではエンドセリン-1 の発現が約3倍増加していること、およびエンドセリン受容体拮抗薬で処理するとレプチンによる心筋細胞肥大が抑制されることから、レプチンによる心筋細胞の肥大にはエンドセリン系が関与していることが示唆された。しかしながら、これらはすべて培養細胞を用いた実験結果であり、生体内で同様の機構が働いているかどうかはこれまで不明であった。私たちは本研究において、肥満によるエンドセリン-1 発現増加はレプチンを介していることを初めて生体モデルで示すことができた。

私たちは心臓においてレプチンとレプチン受容体の発現を確認し、肥満によってそれらの発現が亢進することを示した。レプチンは脂肪細胞に特異的に発現すると考えられており、今回私たちが発現を確認したレプチンが心臓を構成するどの細胞から発現しているかが興味深い。これまでに心筋細胞がレプチンを産生するという報告があり、今回のモデルにおいても心筋細胞でレプチンが発現している可能性はある。もしくは、心臓におけるレプチン産生は肥満に伴う心臓へ浸潤した脂肪細胞に由来する可能性も否定できない。また、血管内皮細胞、繊維芽細胞など他の細胞がレプチンを産生している可能性もあり、レプチンの産生源の同定には組織学的な検討を必要とする。しかしながらレプチンの産生源がいずれの場合であっても、肥満に伴い血中レプチンが上昇することは明らかであり、心臓でレプチンの受容体の発現が亢進していることともあわせレプチン-レプチン受容体が肥満における心臓において何らかの生理学的・病態生理学的な意義を有する可能性がある。

肥満に伴う心臓でのエンドセリン-1 発現亢進にレプチンが必須であること

を私たちは遺伝的肥満モデルマウスを使用して確認した。レプチンを遺伝的に欠損している ob/ob マウスでは著明な肥満を呈するにもかかわらず、心臓におけるエンドセリン-1 の発現はむしろ低下していた。また血中エンドセリン-1 濃度も上昇していないことを確認した。したがって、高脂肪食による肥満モデルおよびレプチン欠損による遺伝的肥満モデルという異なるモデルで心臓におけるエンドセリン-1 の発現亢進にレプチンが関与することを証明できた。

以上の結果より、レプチンの作用抑制がエンドセリン-1 産生を抑制する可能性があり、レプチンシグナルを抑制することがエンドセリン-1 の関与する心血管系疾患の発症や進展において新たな治療戦略となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1819 号	氏 名	Suko Adiarto
論文題目 Title of Dissertation	Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin 心臓におけるエンドセリン-1 の肥満による発現亢進はレプチンによって誘導される		
審査委員 Examiner	主 査 千原和夫 Chief Examiner 副 査 春日 雅人 Vice-examiner 副 査 尾崎秀史 Vice-examiner		
審査終了日	平成 19 年 3 月 7 日		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

533

肥満症を呈している患者では心肥大をきたすことが多いが、その機序として脂肪組織から分泌されるレプチンが交感神経系の活性化を介して血圧上昇をきたし、高血圧による圧負荷が二次的に心肥大をきたすと考えられてきた。一方、心肥大を含む種々の心血管系疾患の病態に関与している因子の一つにエンドセリンがある。エンドセリン-1は血管収縮活性を持つと同時に細胞増殖活性を持つペプチドであるが、レプチンが心肥大を引き起こす分子機構にエンドセリン系の関与を示唆する報告がある。申請者は、肥満による心肥大の進展機構として、レプチンが心臓におけるエンドセリン-1の発現亢進を介しているという仮説をたて、この仮説を証明するために、肥満症モデルマウスを用いて検討した。その結果、高脂肪食によって作成した肥満モデルマウスの心臓においてエンドセリンの発現が先進し、レプチンを欠損した遺伝性肥満モデルマウスでは心臓におけるエンドセリン発現が低下することを示した。申請者は、9週齢のC57/B6Jマウスを高脂肪食で飼育することにより肥満モデルを作成し、高脂肪食負荷後1週、2週、3週目にマウスを屠殺し血液および心臓を採取し、血中エンドセリン-1濃度および心臓におけるエンドセリン-1 mRNA量を測定した。3週間の高脂肪食負荷後、マウス体重は有意に増加し、睾丸周囲脂肪組織・体重比は負荷前の3倍になった。肥満に伴い、血中エンドセリン-1濃度の上昇、心臓におけるエンドセリン-1 mRNAおよびエンドセリン変換酵素 mRNAの発現は亢進した。また体重増加とともに心臓におけるレプチンおよびレプチン受容体の発現が増加した。過去の報告で、培養心筋細胞に対し外因性にレプチンを加えることにより細胞容積が増大し、これらの心筋細胞ではエンドセリン-1の発現が増加していること、しかしエンドセリン受容体拮抗薬処理下ではレプチンによる心筋細胞肥大が抑制されることから、レプチンによる心筋細胞の肥大にはエンドセリン系が関与していることが示唆されていた。しかし、これらの成績はすべてIn Vitro実験系の成果であったが、今回、申請者たちのIn Vivo研究により、肥満によるエンドセリン-1発現増加がレプチンを介していることが、生体モデルで初めて明らかになった。一方、遺伝的レプチン欠損ob/obマウスでは、野生型マウスと比べて著明な体重増加にもかかわらず心臓のエンドセリン-1発現は低下し、血中エンドセリン-1濃度は上昇していなかった。この成績は、肥満に伴う心臓でのエンドセリン-1発現亢進にレプチンが必須であることを示唆している。

このレプチンの源が、血液で運ばれてきたものか、それとも心筋細胞自体で産生されたものなのか、あるいは心臓へ浸潤した脂肪細胞や血管内皮細胞、繊維芽細胞など他の細胞がレプチンを産生している可能性もあるが、その解明は今後の研究に託される。申請者達の今回の研究が意義深いのはIn Vivo研究である点である。高脂肪食による肥満モデルおよびレプチン欠損による遺伝的肥満モデルを巧みに組み合わせて、心臓におけるエンドセリン-1の発現亢進にレプチンが関与することを証明した。これらの成績より、レプチンの作用抑制がエンドセリン-1産生を抑制し、さらにはエンドセリン-1の関与する心血管系疾患の発症や進展を調節しうる可能性を示したことは興味深い。

以上、本研究は、肥満による心肥大の進展機構について、肥満に伴って増加するレプチンの心臓に及ぼす効果を研究したものであるが、従来ほとんど行われていなかったIn Vivoでのレプチンによる心筋エンドセリン-1発現亢進を明らかにし、心臓におけるレプチンとエンドセリン-1の関係について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。