

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

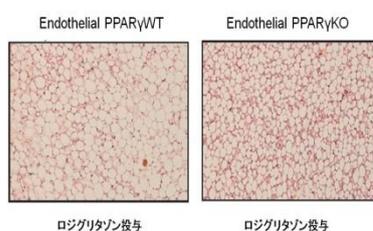
研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	慶應義塾大学保健管理センター
氏 名	神田武志
研究テーマ	メタボリックシンドロームにおける血管内皮レプチン抵抗性の意義

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

近年、血管内皮細胞は周囲の細胞の分化や恒常性の維持に重要な役割を担う臓器として認識されるようになった。我々は血管内皮細胞が遊離脂肪酸(FFA)の取り込みのゲートキーパーとして働き、脂肪組織における脂肪蓄積を制御することを報告した(Kanda et al. J Clin Invest. 2009)。脂肪細胞分化のマスターレギュレーターとして知られる PPAR γ を血管内皮細胞特異的に欠損させると CD36、aP2 等の発現低下や LPL の作用低下を介して遊離脂肪酸の取り込みが障害され、脂肪細胞のサイズが減少することを明らかにした(右図)。

内皮PPAR γ 欠損マウスではチアゾリジンジオンの白色脂肪組織重量の増加作用が减弱し、小型脂肪細胞が増加する。



ロジグリタン投与

ロジグリタン投与

しかし、血管内皮細胞の脂肪取り込み機能が体内の代謝状態にどのように反応し制御を受けているかはこれまでのところ明らかとはなっていない。

レプチンは脂肪細胞由来のアディポサイトカインで、その血中濃度は体脂肪の増加に比例し、体内の脂肪含有量を各臓器に伝える働きがある。内皮細胞にはレプチン受容体が発現しているが脂質代謝及び脂肪蓄積における機能は不明である。そこで我々は血管内皮細胞特異的レプチン受容体欠損マウスを作成し、生体内での内皮レプチンシグナルの意義を検討した。

対照マウスにレプチンを投与すると脂質経口負荷後の血中 FFA 並びに中性脂肪(TG)が上昇し、レプチン投与により脂質の取り込みが阻害された。更に血管内皮細胞特異的レプチン受容体欠損マウスではこのレプチンの脂質上昇作用が减弱していた。次にこれらのマウスより内皮細胞を分離培養しレプチンにて刺激を行った。FFA の取り込みや LPL 活性に關与する遺伝子の発現量がレプチン受容体欠損内皮細胞で上昇を認めた。

血管内皮細胞は高血圧や高 FFA 血症・高血糖等の物理的もしくは代謝異常に直接かつ早期にさらされる細胞である。更に脂肪組織内の内皮細胞は脂肪細胞から分泌されるレプチンに高濃度で影響を受ける細胞であるため、レプチン抵抗性が惹起されやすいと考えられる。今回の研究結果により血管内皮細胞のレプチン抵抗性が脂質代謝に影響を及ぼすことを見出した。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2012年9月	東京高血圧研究会、神田武志・脇野修・林晃一・河邊博史・齊藤郁夫・伊藤裕、メタボリックシンドロームにおける血管内皮レプチン抵抗性の意義 東京高血圧研究会研究奨励賞受賞
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		