

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	泰 江 慎 太 郎
論文題目	Adipose Tissue-Specific Regulation of Angiotensinogen in Obese Humans and Mice -Impact of Nutritional Status and Adipocyte Hypertrophy- (肥満における脂肪組織由来レニン・アンジオテンシン系の意義)		
(論文内容の要旨)			
脂肪組織は多彩な生理活性物質を分泌する生体内最大の内分泌臓器である。肥満の脂肪組織では、脂肪細胞由来液性因子の分泌の変化が起こり、種々の代謝異常の進展に関与する可能性が指摘されている。近年、レニン・アンジオテンシン系の構成分子群の全てが脂肪組織において発現していることが明らかとなり、肥満症における脂肪組織由来レニン・アンジオテンシン系の病態生理学的意義が注目されている。本研究は、ヒト肥満における脂肪組織由来レニン・アンジオテンシン系の機能的意義の解明を目的として、ヒト腹部皮下脂肪組織アンジオテンシノーゲン (AGT) mRNA 発現を測定し解析した。まず、脂肪細胞の分泌様式が構成性であることを検討する目的で、デキサメサゾン (10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}M) を 48 時間作用させた 3T3-L1 脂肪細胞の AGT mRNA 量と培養液への AGT 分泌量を比較した。AGT mRNA 量の上昇とともに、AGT 分泌量の増加が認められ、脂肪細胞からの AGT 分泌が構成性であることと合致する結果であった。体脂肪量と AGT mRNA 濃度より脂肪組織由来 AGT 分泌量(adipose tissue-derived AGT secretion (A-AGT-S)) を算出した。体脂肪量の未測定症例については体脂肪量と血中レプチン濃度に高度な相関が認められる ($n = 18$, $r = 0.89$, $P < 0.01$) ことより、体脂肪量を血中レプチン濃度で代用した。A-AGT-S と BMI との間には正の相関が観察され ($n = 39$, $r = 0.32$, $P < 0.05$)、また BMI 30 kg/m²以上の集団の A-AGT-S は、BMI 25 kg/m²未満の集団の 1.7 倍に上昇していた ($P < 0.01$)。さらに、A-AGT-S と収縮期血圧及び拡張期血圧との間には正の相関が観察された ($r = 0.45$, $P < 0.01$, $r = 0.42$, $P < 0.01$)。ヒト脂肪組織を成熟脂肪細胞分画 ((mature adipocyte fraction) (MAF)) と stromal-vascular 分画 (SVF) に分離して検討すると、AGT mRNA 発現は MAF と SVF の双方にほぼ同程度検出され、成熟脂肪細胞と血管成分での発現と解釈された。A-AGT-S について、更に検討する目的で、8 週齢雄性 C57BL/6J マウスに 4 週間の高脂肪高蔗糖食 (脂肪 55%、蔗糖 28%) を負荷して肥満 (体重 : 40 ± 0.8g) を誘発し、各脂肪組織の A-AGT-S を対照マウス (体重 : 30 ± 0.4g) と比較した。肥満の発症により、各脂肪組織の A-AGT-S は上昇していた (精巣周囲 : 1.7 倍、$P < 0.05$、皮下 : 1.8 倍、$P < 0.05$、腸間膜 : 2.8 倍、$P < 0.05$、後腹膜 : 4.5 倍、$P < 0.01$)。この時、マウスの AGT mRNA 濃度は脂肪組織では変化したが、肝臓、腎臓、大動脈では変わらなかった。 本研究により、A-AGT-S は肥満度に応じて増加していることが明らかになり、肥満において脂肪組織由来レニン・アンジオテンシン系の亢進する可能性が示唆された。肥満症において亢進した脂肪組織レニン・アンジオテンシン系の意義が注目される。			

(論文審査の結果の要旨) 本研究は、ヒトの肥満症における脂肪組織由来レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の機能的意義の解明を目的として、ヒト腹部皮下脂肪組織生検サンプルのアンジオテンシノーゲン (AGT) mRNA 濃度を測定し解析した。 まず、脂肪細胞の分泌様式が構成性であることを 3T3-L1 脂肪細胞を用いて確認した。そして AGT mRNA 濃度と体脂肪量よりヒト脂肪組織由来全 AGT 分泌量 (adipose tissue-derived AGT secretion (A-AGT-S)) を算出した。39 名 (男性 20 名、女性 19 名) の集団 (年齢 44 ± 2.4 才、BMI 28 ± 1.2 kg/m ² (最小 BMI 19 kg/m ² 、最大 BMI 52 kg/m ²)) を解析したところ、A-AGT-S は BMI との間に正の相関を認めた ($r = 0.32$, $P < 0.05$)。高脂肪高蔗糖食負荷肥満マウスにおいて対照と比較し各脂肪組織の A-AGT-S の上昇 (精巣周囲 : 1.7 倍、 $P < 0.05$ 、皮下 : 1.8 倍、 $P < 0.05$ 、腸間膜 : 2.8 倍、 $P < 0.05$ 、後腹膜 : 4.5 倍、 $P < 0.01$) が確認された。また、肥満の発症によりマウスの AGT mRNA 濃度は脂肪組織では変化したが、肝臓、腎臓、大動脈では変わらなかった。本研究により、A-AGT-S は肥満度に応じて増加することが明らかになり、亢進する脂肪組織由来 RAS の臨床的意義が注目された。 以上の研究は、肥満における脂肪組織由来 RAS の機能的意義の解明に貢献し、肥満症の病態究明に寄与することが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 5 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日 : 年 月 日 以降			