

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 鬼界 雅一

### 論文題目

Adrenergic receptor-mediated activation of FGF-21-adiponectin axis exerts atheroprotective effects in brown adipose tissue-transplanted apoE<sup>-/-</sup> mice

### 論文内容の要旨

近年、ヒトでは新生児にしか存在しないと考えられていた褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue : BAT) が、成人においても寒冷下や 18F-fluorodeoxyglucose を用いた PET/CT 撮影によって存在することが報告され注目を集めている。白色脂肪組織 (White adipose tissue : WAT) は皮下や内臓に分布し体内の余剰なエネルギーを脂肪として蓄積する一方で、BAT は糖や脂質をエネルギーとして利用する役割をもち、BMI と負の相関を示すとされている。また BAT は内分泌臓器として種々のアディポカインを産生し代謝に影響を与えることが報告され、肥満やメタボリック症候群を抑止する新たな治療戦略として脚光を浴びている。本研究では褐色脂肪の活性化が動脈硬化に及ぼす影響に関して、褐色脂肪移植モデルを用いて検討した。

12 週齢の C57BL/6 マウスの肩甲骨間 BAT を採取し、動脈硬化モデルマウスであるアポリポプロテイン E 欠損 (apoE-KO) マウスの両側精巣上体周囲脂肪内に深く埋め込むという移植手技を行った。術後より 12 週間にわたり高コレステロール食負荷をかけ、24 週齢での動脈硬化形成の評価を解析した。移植群では、全大動脈壁のオイルレッド O 染色によって求めた%プラーク面積が sham 群に比して 32%の有意な減少を認めた。移植群ではわずかではあるが sham 群に比べて体重が低値であった。糖代謝に関しては、糖負荷試験において移植群で耐糖能の改善を認めたが、インスリン負荷試験では有意差を認めなかった。代謝ケージを用いて酸素消費量とエネルギー消費量を計測したところ、移植群で有意な上昇を認めた。これらの結果より BAT 移植による代謝の変化とともに動脈硬化の抑制効果が示唆された。

続いて、sham 群と BAT 移植群における内在性 BAT と BAT 移植片 (Graft) の表現型変化を解析した。HE 染色では内在性 BAT に明らかな差を認めなかったが、Graft は白色脂肪組織様に脂肪滴の増大を認めた。Real-time PCR 法を用いて BAT 関連遺伝子を測定したところ、Graft での発現が著しく低下しており、一方で移植群の内在性 BAT では亢進が認められた。炎症性サイトカイン・抗炎症性サイトカイン・BAT 内分泌関連アディポカインでは、FGF-21 のみ移植群の内在性 BAT で発現の亢進が認められた。そこで

ELISA 法で血清タンパク濃度を測定したところ、移植群の血清 FGF-21 濃度が増加していた。FGF-21 は WAT に作用しアディポネクチンの分泌を亢進させる (FGF-21-adiponectin axis) ことが既に報告されている。本モデルでは鼠腹部下皮脂肪 (inguinal WAT : iWAT) においてアディポネクチンの mRNA レベルが有意に上昇しており、血清アディポネクチン濃度を測定すると上昇していた。アディポネクチンは抗動脈硬化作用をもつことが広く知られている。

ここで BAT 活性化の機序の一つとして交感神経活性の関与が考えられたので、血清ノルアドレナリンを測定すると移植群で有意な上昇を認めた。そこで  $\beta$  3 アドレナリン受容体を介する機序を解明するために、sham 群・BAT 移植群の各々に  $\beta$  3 blocker 投与を行った。 $\beta$  3 blocker 投与下では動脈硬化抑制効果が認められず、同時に FGF-21-adiponectin axis の活性化も観察されなかった。

そしてドナーとレシピエント間の遺伝的背景の差を除外するために、apoE-KO マウス同種移植を計画した。さらに他脂肪組織での検討も必要であることから sham 群・BAT 移植群に加えて、同様の手技で WAT 移植群を作成し 3 群で比較検討を行った。全大動脈壁の%プラーク面積を解析したところ、BAT 移植群は他 2 群に比べて有意な低下を認めた。前述の実験系と同様に、BAT 移植群のみ FGF-21-adiponectin axis の活性化を認め、血清 Adiponectin 濃度と%プラーク面積の間に負の有意な相関関係が示された。(r=-0.55、P<0.05) また脂質プロファイルを測定したところ、BAT 移植群のみに動脈硬化抑制的影響を与える差は認めなかった。これにより、動脈硬化抑制は BAT 移植特有の効果であり同種移植でも確認され、さらに脂質代謝を介した機序ではないことが示された。

本研究の結果より、apoE-KO マウスを用いた褐色脂肪移植による褐色脂肪の活性化は、動脈硬化の進展に対して抑制的に作用することが判明した。その機序として少なくとも一部に、アドレナリン受容体を介した FGF-21-adiponectin axis の活性化の関与が考えられた。我々は褐色脂肪の内分泌組織としての新たな一面を見出し、褐色脂肪特有の活性化現象が心血管疾患予防につながる新たな先制医療の構築に繋がる可能性を包含していると考えた。