

糖尿病性心筋症におけるAdipose  
Differentiation-Related Protein(ADRP) の機能-II

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2012-12-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 仁弥, 高橋, 貞夫, 小泉, 勤 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/6996">http://hdl.handle.net/10098/6996</a>

福井大学平成22年度重点研究「競争的配分経費（若手研究者支援）」

## 糖尿病性心筋症における Adipose Differentiation-Related Protein(ADRP) の機能-II

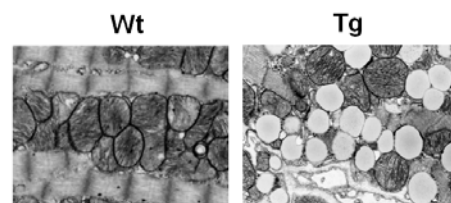
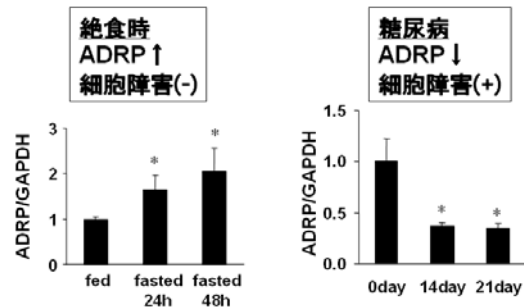
研究代表者： 鈴木 仁弥（医学部・助教）  
共同研究者： 高橋 貞夫（医学部附属病院・講師）、  
小泉 勤（総合実験研究支援センター・准教授）

概 要
<p><b>糖尿病性心筋症</b>は心筋細胞内に脂肪が蓄積して脂肪毒性から機能障害をきたす心合併症である。心筋に発現する脂肪滴関連蛋白 <b>ADRP</b> の機能を解析するため、心筋特異的に ADRP を過剰発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製し、糖尿病を誘発して心筋を解析した。糖尿病化した Tg マウスの心筋は著明な脂肪蓄積にも拘わらず線維化は野生型マウスと同程度であり、心筋の新生コラーゲン含量は低下していた。遺伝子発現解析では、糖尿病 Tg 心筋で collagen は低下し、抗酸化蛋白 metallothionein 1 と糖代謝酵素 G6PDH が増加していた。以上より心筋 ADRP は、細胞内の過剰な脂肪酸を脂肪滴内に隔離して糖尿病性心筋症を軽減する可能性が示唆された。</p>
関連キーワード
糖毒性、脂肪毒性、Lipolysis、遊離脂肪酸、エネルギー代謝

### 研究の背景および目的

**糖尿病性心筋症**は心筋細胞内に脂肪が蓄積して脂肪毒性から機能障害をきたす心合併症で、糖尿病患者の生命予後を左右する。**Adipose differentiation-related protein (ADRP)**は脂肪滴表面に局在する蛋白で心筋にも発現するが、その役割は明らかでない。我々は、絶食に伴う心筋細胞内脂肪蓄積では ADRP 蛋白発現は増加するが、糖尿病に伴う脂肪蓄積では逆に低下することを発見した（右上図）。

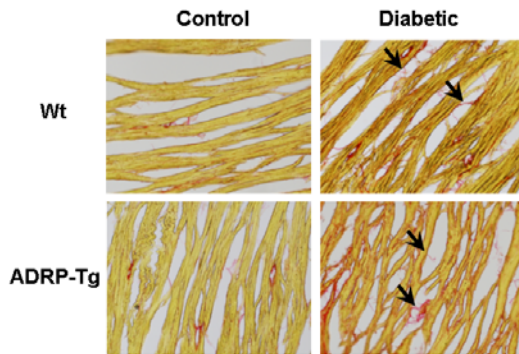
我々は心筋 ADRP の病態生理的機能を解明するため、心筋特異的に ADRP を過剰発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製した。昨年度までの実験結果より、ADRP の過剰発現は心筋細胞内に著明な脂肪滴の蓄積をきたすこと（右下図）、しかしながらストレプトゾトシンにより糖尿病化しても心機能の低下は野生型(Wt)マウスと同レベルであることを確認した。本年度は、糖尿病化した Tg マウスの心筋をさらに詳細に解析し、糖尿病性心筋症の発症過程における心筋 ADRP の病態生理的機能を探求した。



心筋電子顕微鏡写真  
(Wt, 野生型; Tg, ADRP-transgenic)

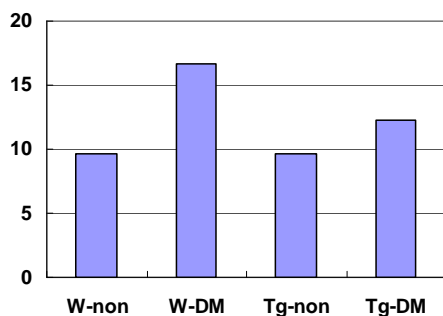
## 研究の内容および成果

### 1. 心筋間質の線維化をsirius-red染色法により比較検討した.



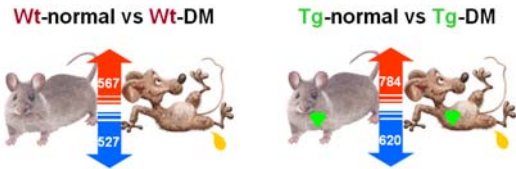
WtおよびTgマウスにストレプトゾトシンを投与して糖尿病を誘発し、3週後に心筋の線維化を検討した。Tg心筋では著明な脂肪蓄積にも拘わらず糖尿病に伴う心筋間質の線維化(矢印)はWtマウスと同程度であった。

### 2. 心筋からコラーゲンを抽出し、糖尿病に伴うコラーゲン含量の変化を解析した.



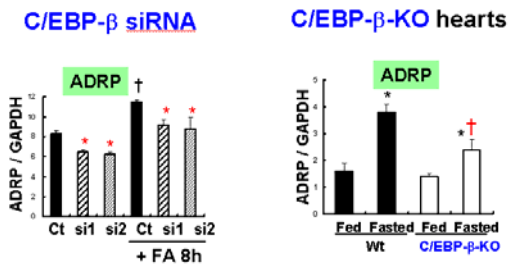
糖尿病化3週後に心筋コラーゲンを様々な条件で抽出し、定量、解析した。糖尿病化により心筋の新生コラーゲン含量はWtで増加したが、Tgにおいてその増加は軽微であった。

### 3. 糖尿病に伴う心筋遺伝子発現の変化をAffymetrix マイクロアレイを用いて解析した.



Wt マウスの心筋では糖尿病化により 1094 個の遺伝子発現が 2 倍以上変化したが(増加 567 個、減少 527 個)、Tg マウスの心筋では 1404 個の遺伝子発現が変化した(増加 784 個、減少 620 個)。また Tg では糖尿病化でも脂肪酸反応遺伝子は変化せず、Collagen は減少し、心筋に保護的な遺伝子発現プロファイルを示した。

### 4. 転写因子 C/EBP-βに着目し、心筋 ADRPmRNA の発現調節機構を in vitro, in vivo で解析した.



心筋前駆細胞 P19CL6 において C/EBP-β-siRNA は脂肪酸の有無に拘わらず ADRPmRNA の発現を抑制した。また、C/EBP-β-KO マウスでは絶食による心筋 ADRPmRNA の発現誘導が減弱していた。以上より心筋 ADRPmRNA の発現に C/EBP-βが重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上の実験結果より心筋 ADRP は、細胞内の過剰な脂肪酸を脂肪滴内に隔離して糖尿病性心筋症を軽減する可能性が示唆された。

## 本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

#### 「主な発表論文等」

1. Suzuki J, Ueno M, Takahashi S, et al. Function of Adipose Differentiation-Related Protein (ADRP) in Myocardial Steatosis. *International Congress of Endocrinology*, March, 2010, Kyoto (Japan).
2. Suzuki J, Fujii M, Ueno M, et al. C/EBP-β and PPAR-α coordinately regulate cardiac metabolic

genes in response to a fatty acid-load. American Diabetes Association 70th Scientific Sessions. June, 2010, Orlando, FL (U.S.A.).

#### 「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

1. 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) 平成 22 ~平成 24 年度, 研究代表者, 総額 300 万円. 研究課題名「糖尿病性心筋症の発症機序における脂肪分化関連蛋白(ADRP)の機能解析」.