

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

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2010-11-18 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/10098/2783">http://hdl.handle.net/10098/2783</a>

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

研究代表者：鈴木 仁弥（医学部、助教）

電話：0776-61-3111、メールアドレス：jinya@u-fukui.ac.jp

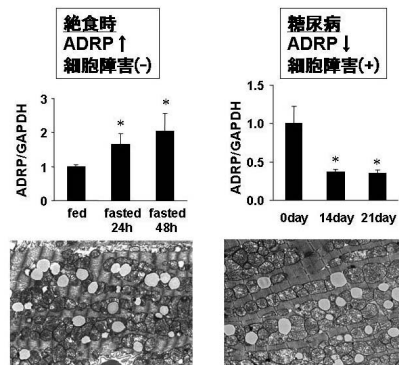
共同研究者：高橋 貞夫（医学部、講師）

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、糖尿病患者の生命予後を左右する。心筋に発現する脂肪滴関連蛋白 <b>Adipose Differentiation-Related Protein (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) マウスに糖尿病を誘発して解析した。糖尿病化した野生型 (Wt) マウスの心筋では間質の線維化が認められたが Tg 心筋では軽度であり、心収縮能は Wt, Tg と同程度に糖尿病で低下した。マイクロアレイの解析では、ADRP の過剰発現と脂肪蓄積に伴い 495 遺伝子の発現が増加し、脂肪酸反応遺伝子を含む 376 遺伝子の発現は低下した。心筋 ADRP は細胞内脂肪酸暴露を軽減して糖尿病性心筋症を抑制する可能性が示唆された。</p>
<p><b>関連キーワード</b> 糖毒性、脂肪毒性、Lipolysis、遊離脂肪酸、エネルギー代謝</p>

### 研究の背景

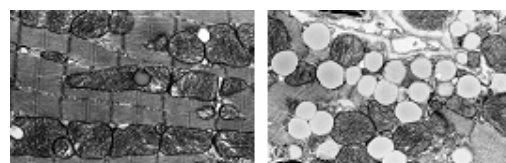
糖尿病性心筋症は心筋細胞内に脂肪が蓄積して脂肪毒性から機能障害をきたす心合併症で、糖尿病患者の生命予後を左右する。ADRP は脂肪滴表面に局在する蛋白で心筋にも発現するが、その役割は明らかでない。我々は、絶食に伴う心筋細胞内脂肪蓄積では ADRP 蛋白発現は増加するが、糖尿病に伴う脂肪蓄積では逆に低下することを発見した。（右図：絶食時と糖尿病時のマウス心筋 ADRP 蛋白発現と電子顕微鏡写真。）



### 研究の目的

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) マウスを作成して解析してきた。その結果、ADRP は脂肪滴をリパーゼの過剰なアクセスから防御して生理的な脂肪蓄積を誘導し（右図）、細胞内脂肪毒性を減少させる可能性が示唆された。本年度は、**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糖尿病化した ADRP-Tg/KO マウスを用いて解明し、**

本症の予防法、治療法の確立に貢献する目的で研究を遂行した。

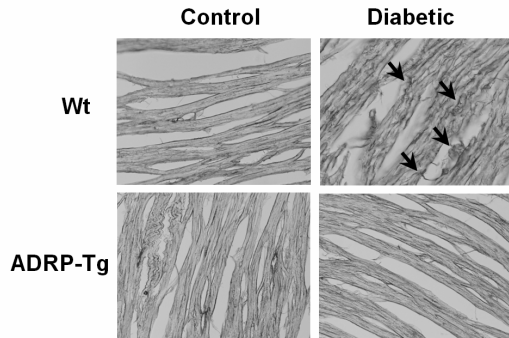


心筋電子顕微鏡写真：左、野生型；右、ADRP-Tg.

## 研究の成果

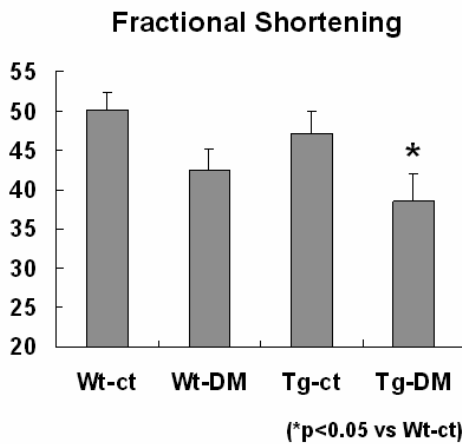
### 1. ADRP-Tgマウスでは糖尿病に伴う心筋間質の線維化が減弱する傾向を示した。

野生型 (Wt) 及び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。下図に示すようにWtは間質の線維が増加したが、Tg心筋では線維化は軽度であった。(下図矢印：心筋間質の線維化)

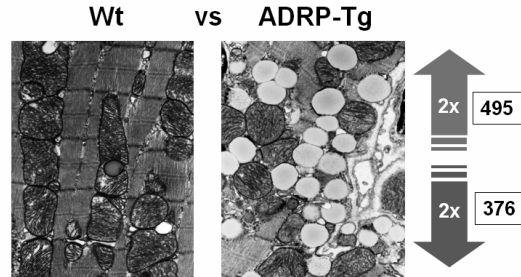


### 2. ADRP-Tgマウスは著明な脂肪蓄積にも関わらず糖尿病に伴う心機能低下はWtと同程度であった。

下図：エコーによる心収縮能。ct, control; DM, Diabetic.



### 3. マイクロアレイ解析の結果、ADRP-Tg マウスの心筋では 495 個の遺伝子発現が 2 倍以上増加し、376 個の遺伝子発現が 2 倍以上減少した (下図)。また脂肪酸反応遺伝子は低下した。



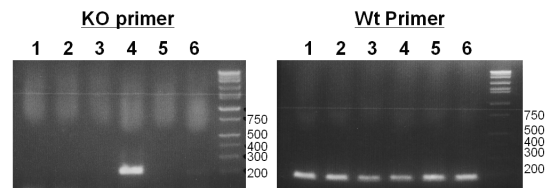
### 4. マイクロアレイ解析により ADRP と共役する未知の脂肪滴関連分子を探した。

ADRP の過剰発現に最も同期して発現が変化する遺伝子 Armet を同定した (下図)。

Probe Set ID	Gene Title	Log2 Ratio	Base Scale Signal	Exp. Scale Signal	Gene Symbol	Representative Pub. ID
209	1430039 Fanconi anemia, complementation group G	1.26	75	178	Fancg	BC017428L
300	1427010	1.24	64	151		BC214434
301	1455318 adipose differentiation related protein	1.24	2507	5936	Adfp	NM_007478
302	1457278 RIKEN cDNA 6720469N17 gene	1.24	29	69	R720469N17Rik	BC078798
303	1443357 histocompatibility 2, O region beta locus	1.23	33	78	H2-O1b	BC144448
304	1427637 desmoplamin 3	1.23	25	59	D3c3	V11189
305	1437369 Transcribed locus	1.23	43	102		BC324542
306	1431115 RIKEN cDNA 4832413E02 gene	1.23	46	107	4832413E02Rik	AK013514
307	1419307 tumor necrosis factor receptor superfamily, class 1, member 10	1.23	33	72	Tnfrsf10	NM_038274
308	1456504 zinc finger protein 182	1.23	52	122	Zfp182	BC448817
309	1437673 Transcribed locus	1.23	31	73		AV164852
310	1437018 G protein-coupled receptor 95	1.22	24	56	Gpr95	BC213882
311	1418958 membrane-spanning domain, subfamily A	1.22	39	90	M44482	NM_038854
312	1438181 argininosuccinyl, mutated in early stage tumors	1.21	2558	5936	Armet	AK014332
313	1438773 intersectin 1 USH3 domain protein 1A1	1.21	15	34	Ibn1	A828452
314	1432735 RIKEN cDNA 4832430D07 gene	1.21	23	54	4832430D07Rik	AK011882

### 5. 全身性 ADRP-KO マウスの作成。

ヘテロ型 ADRP-KO マウスを ADRP-Tg と同様 C57BL/6 に 6 代戻し交配した。今後 F6 同士を交配してホモ型 ADRP-KO マウスを作成する。



マウス genomic PCR による genotyping. 1-6:マウス番号。

## 特記事項・発表論文など

#### 発表論文

1. Suzuki J, Ueno M, Takahashi S *et al.* Effects of HSL-disruption on cardiac energy metabolism in response to fasting and refeeding. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, in press.
2. McLachlan CS, Almshergqi ZA, Suzuki J *et al.* Down regulation of immuno detectable cardiac connexin-43 in BALB/c mice following acute fasting. *Int J Cardiol* 136: 99-102, 2009.

#### 学会発表 (国際)

1. Suzuki J, Fujii M, Ueno M, *et al.* Coordinated function of C/EBP- $\beta$  and PPAR- $\alpha$  in the regulation of cardiac FA-responsive genes. *International Symposium on Atherosclerosis*, June 2009, Boston (USA).
2. 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).