

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



中司 敦子

略 歴

昭和48年12月16日生
平成10年3月 岡山大学医学部医学科 卒業
平成10年4月 岡山大学医学部付属病院 第3内科 研修医
平成10年10月 倉敷中央病院 内科研修医
平成12年7月 倉敷中央病院 腎臓内科医員
平成14年10月 岡山大学病院 腎・免疫・内分泌代謝内科 医員
平成16年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究生
平成19年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 客員研究員
〃 厚生労働技官 (国立療養所 邑久光明園 内科医師)
平成24年7月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 糖尿病性腎症治療学講座 助教
平成24年12月 医学博士取得
平成26年4月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 助教
現在に至る

研究論文内容要旨

メタボリックシンドロームを基盤として、2型糖尿病、脂肪肝・脂肪肝炎、脂質異常症、高血圧症、心筋梗塞、脳梗塞、慢性腎臓病など多くの疾患が社会問題となっており、これらの生活習慣病への対策を講じることは緊急の課題である。そこで我々は、脂肪細胞から分泌される新規アディポカインであるvaspin (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor) を発見し、メタボリックシンドロームや動脈硬化に対する治療効果とその分子機構を明らかにした。

まずvaspinトランスジェニック、ノックアウトマウスを作製して糖・脂質代謝への作用について検討し、培養肝細胞を用いてtandem affinity tag purification法・LC-MS/MS解析により相互作用分子の同定と作用機序の解明を行った。その結果、vaspinが肝細胞表面のGRP78/MTJ-1 (murine tumor cell DnaJ-like protein 1) 複合体に結合してAktやAMPKシグナルを亢進させ、糖・脂質代謝を改善させることを明らかにし、既に報告した (*Diabetes*, 2012)。

Vaspinは血中に分泌されることから血管への作用や心血管病の病態への関与も想定される。そこで本研究では、vaspinの動脈硬化抑制作用とその作用機序を解明した。アデノウイルスでvaspinを遺伝子導入したWKYラットの頸動脈擦過モデルやvaspinトランスジェニックマウスの大腿動脈カフ傷害モデル実験では、vaspinにより血管内膜肥厚が抑制されていた。そして、vaspinは血管内皮細胞の細胞表面においてGRP78/VDAC (voltage dependent anion channel) 複合体に結合することを、培養細胞およびトランスジェニックマウス大動脈を用いた免疫沈降で証明した。これまでVDACのリガンドとしてplasminogen kringle 5が作用し、kringle 5はVDACを介した細胞内Ca²⁺濃度上昇によるアポトーシスを起こすことが知られている。そこでvaspinとkringle 5を用いて、結合実験、ヒト大動脈血管内皮細胞の細胞内カルシウム測定とアポトーシスアッセイを行った。その結果vaspinは血管内皮細胞表面において、kringle 5のGRP78/VDAC複合体への結合を競合阻害し、血管内皮細胞のアポトーシスを抑制するという作用機序を解明した。