

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16212

研究課題名(和文) 脂肪組織(プロ)レニン受容体によるメタボリック症候群合併多臓器障害進展機序の解明

研究課題名(英文) Adipose (pro)renin receptor and multiple organ damage in metabolic syndrome

研究代表者

関 康史 (Seki, Yasufumi)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：20649488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では内臓脂肪蓄積型肥満を呈する成長ホルモン分泌不全症における脂肪組織(プロ)レニン受容体[(P)RR]の組織レニン-アンジオテンシン系や脂肪蓄積における役割について検討した。肥満モデルマウスにおいて血清可溶性(P)RRが上昇し、さらにGH受容体拮抗薬の投与により脂肪組織の(P)RR発現が増加することがわかった。また、GH分泌不全患者の皮下脂肪組織の(P)RR発現が増加していること、GH充足状態の指標IGF-1SDスコアと相関することがわかった。以上の結果より、GH分泌不全において脂肪組織(P)RRの発現が増加し、組織レニン-アンジオテンシン系の亢進に關与しうることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米型食生活や運動不足は内臓脂肪の蓄積を介してメタボリック症候群を引き起こし、高血圧、糖尿病、脂質異常症を介して死亡率上昇やQOL低下につながる。成長ホルモン分泌不全症は内臓脂肪蓄積型肥満を引き起こし、重篤な合併症を呈する。本研究結果から脂肪組織(P)RRを介したメタボリック症候群における新たな臓器障害の機序の解明に応用できる可能性がある。

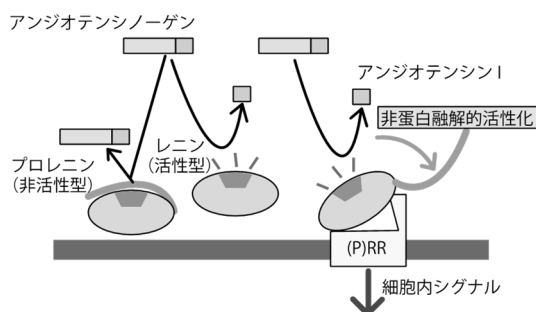
研究成果の概要(英文)：We investigated the role of adipose (pro)renin receptor [(P)RR] on tissue renin-angiotensin system and fat disposition in growth hormone deficiency, which cause visceral obesity. Serum (P)RR level was increased in obese mice and growth hormone deficiency by growth hormone receptor antagonist increased adipose (P)RR expression. In addition, (P)RR expression in subcutaneous fat was also increased in GH-deficient patients and significantly correlated with IGF-1 SD score. Adipose (P)RR expression might be increased in GH deficiency and contribute to activation of tissue renin-angiotensin system.

研究分野：内分泌学

キーワード：肥満 レニン-アンジオテンシン系 プロレニン

1. 研究開始当初の背景

(プロ)レニン受容体[(P)RR]は、不活性化であるプロレニンを組織内において活性化し(右図)組織レニン-アンジオテンシン(RA)系を亢進させ、高血圧や糖尿病の臓器障害を増悪させる(Ichihara, *J Am Soc Nephrol* 2006, Ichihara, *Hypertension* 2006, Seki, *Front Biosci* 2010)。この(P)RRの細胞外ドメインの一部は可溶性(P)RR[s(P)RR]として血中に分泌される。血中s(P)RRの増加は、腎内RA系の亢進を反映する可能性が報告されている(Morimoto, Seki et al. *Hypertens Res* 2014)他、睡眠時無呼吸症候群や慢性心不全の患者で報告されており、(P)RRは組織RA系や組織低酸素と関連があると考えられる。

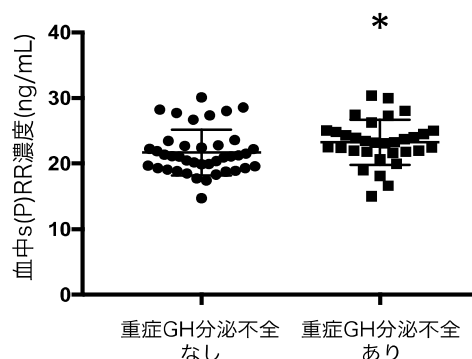


肥満において内臓脂肪の組織RA系が亢進している(Kalupahana, *Obesity Rev* 2012)ことから、肥満においても(P)RRは、組織RA系の活性化に関連している可能性がある。組織RA系の活性化はインスリン抵抗性を惹起するが、脂肪組織(P)RR mRNA発現がインスリン抵抗性を有する糖尿病合併肥満女性において亢進していることが報告され(Tan, *Obesity* 2014)、(P)RRが組織RA系活性化を介してインスリン抵抗性に関与している可能性がある。一方、肥満モデル動物の肥満を(P)RR拮抗薬が改善したことが報告されており(Tan, *Obesity* 2014)、脂肪の蓄積と関連する可能性がある。さらに、肥満において脂肪組織は低酸素状態になっており、前述の低酸素状態を呈する疾患での血中s(P)RR上昇からは、組織低酸素との関連が推測される。

このように、脂肪組織(P)RRは、組織RA系の活性化を介したインスリン抵抗性惹起、脂肪の蓄積、脂肪組織低酸素において何らかの役割を持っていると考えられる。

下垂体疾患に高率に合併する成長ホルモン(GH)分泌不全症は、GHの脂肪異化作用が低下するため、内臓脂肪蓄積型肥満を呈し、心血管イベントリスク、死亡率が増加する。GH分泌不全症において、有酸素運動機能は低下し(Woodhouse, *Endocr Rev* 2006; Mossberg, *J Clin Endocrinol Metab* 2008)、赤血球容積や心機能の低下がその一因と推定されている(Christ, *J Clin Endocrinol Metab* 1997; Colao, *Clin Endocrinol* 2001)。前述のとおり、肥満者において脂肪組織の低酸素がおこることから、GH分泌不全症患者の脂肪組織は、極度の低酸素状態にあると考えられる。このように、GH分泌不全症は、内臓脂肪蓄積型肥満を来す疾患の一つであるのみならず、内臓脂肪蓄積型肥満の中でも重篤な病態といえる。

重症型GH分泌不全症を合併した下垂体疾患患者は非合併患者と比べ血中s(P)RRが増加し、肥満を合併するとさらに有意に血中s(P)RRが増加し(右図)、s(P)RRはBMIと相関することを発見した。また、肥満マウスの血中s(P)RRが増加し、GH受容体拮抗薬の投与により脂肪組織(P)RR mRNA発現が増加することを発見した。このことから、肥満においてGH欠乏状態は脂肪組織(P)RR発現を増加させる可能性が示唆される。肥満において(P)RR発現が増加する意義を解明するため、マウス前駆脂肪細胞3T3-L1を分化誘導し、低酸素刺激と(P)RRノックダウンを行った。低酸素下で(P)RR発現が亢進し、ピルビン酸デヒドロゲナーゼのE1サブユニット(PDHB)発現の維持に関わることを見出した。



以上のことから、脂肪組織(P)RRの増加は、MetSの臓器障害の進展において、未知の機序を介して内臓脂肪の蓄積を促進する、脂肪組織RA系を活性化し、組織の炎症を惹起する、という2つの機序を介してMetSの臓器障害を進展させるという仮説をたてた。

GH分泌不全は、組織のGH欠乏それ自身や内臓脂肪蓄積を介した脂肪組織低酸素を介して脂肪組織(P)RR発現を増加させ、この両方の機序を介してMetSの臓器障害を増悪させると考えられる。しかし、脂肪組織の(P)RRが内臓脂肪蓄積を促進させる機序や、脂肪組織(P)RRが脂肪組織RA系の活性化に関与するかは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究は、脂肪組織(P)RRが内臓脂肪蓄積を促進させる機序および脂肪組織RA系の活性化への関与を明らかにすることにより、MetSにおける(P)RRを介した新たな臓器障害の機序を明らかにすることを目的とした。

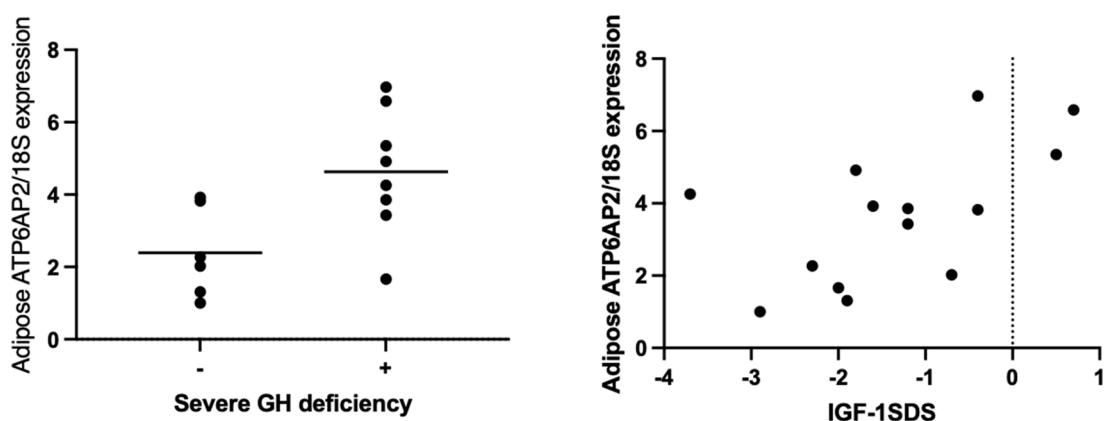
3. 研究の方法

本研究では、内臓脂肪蓄積型肥満の中でも重篤な合併症を呈する GH 分泌不全に注目し、GH 分泌不全において増加する脂肪組織の(P)RR が組織 RA 系に与える影響と臓器障害を増幅させる機序について基礎的研究を行った。

間脳下垂体疾患患者の下垂体腫瘍手術時に、脂肪充填に用いる皮下脂肪組織を回収し、(P)RR の mRNA 発現を RT-PCR を用いて解析し、患者背景因子との関連を検討した。結果は平均 ± 標準偏差で示した。

4. 研究成果

間脳下垂体疾患患者 14 例 (非機能性下垂体腺腫 4 例(29%)、頭蓋咽頭腫 5 例(36%)、ラトケ嚢胞 3 例(21%)、視神経膠腫 1 例(7%)、ランゲルハンス組織球症 1 例(7%)) において下垂体腫瘍手術時に腹部皮下脂肪組織を回収した。年齢 52 ± 17 歳、男性 3 例(21%)、BMI 24.9 ± 4.4 kg/m² であり、下垂体機能に関しては副腎皮質機能低下 4 例(29%)、甲状腺機能低下症 8 例(57%)、性腺機能低下症 6 例(43%)、重症 GH 分泌不全 8 例(57%)であった。脂肪組織の(P)RR mRNA 発現は、年齢や性別と有意な関連はなく、副腎皮質機能低下や甲状腺機能低下症、性腺機能低下症との有意な関連はなかったが、重症 GH 分泌不全においては非重症 GH 分泌不全と比べて有意に亢進していた ($P = 0.028$) (下図左)。また、脂肪組織(P)RR mRNA 発現量は、GH の充足度の指標である IGF-1SD スコアと有意な正の相関を示した ($r_s = 0.57$, $P = 0.034$) (下図右)。



以上のことから、ヒトにおいて GH 分泌不全が脂肪組織の (P) RR mRNA 発現を上昇させることが示され、血中で増加する(P)RR の原因の少なくとも 1 つが脂肪組織の(P)RR 発現であることが判明した。増加した脂肪組織の (P) RR が組織 RA 系や脂肪蓄積に与える影響について検討するための足掛かりとなるデータが得られ、また、血中 s (P)RR 濃度が脂肪組織(P)RR 発現量のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Seki Yasufumi, Ichihara Atsuhiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between overweight and growth hormone secretion in patients with non-functioning pituitary tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0267324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0267324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 関康史、市原淳弘
2. 発表標題 非機能性下垂体腫瘍患者におけるGH分泌不全と高感度CRPとの関連
3. 学会等名 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasufumi Seki, Atsuhiro Ichihara
2. 発表標題 Increased Serum High-sensitivity C-reactive Protein in Growth Hormone-deficient Patients with Non-functioning Pituitary Tumors
3. 学会等名 The Endocrine Society's 103rd Annual Meeting and Expo（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関康史、市原淳弘
2. 発表標題 非機能性下垂体腫瘍に合併する成人GH分泌不全と高感度CRPの関連
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関康史、高野倫嘉、山下薫、木田可奈子、佐々木信和、石川透、木村美和、渡邊智、堀内咲由莉、伊上優子、佐野央、平田清貴、小宅健太郎、北山さおり、渡辺大輔、森本聡、市原淳弘
2. 発表標題 非機能性下垂体腫瘍患者における成長ホルモン分泌不全と高感度CRPの関連
3. 学会等名 第32回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関