

助成番号 0644

食塩感受性高血圧発症における脂肪細胞特異的発現蛋白の病態的意義の解明

前田 法一

大阪大学大学院医学系研究科

概要 私達は、アディポネクチンが脂肪細胞から特異的に分泌されるにもかかわらず、アディポネクチンは肥満で低下することを報告してきた。肥満と高血圧は極めて連関する病態であることは広く認識されているが、その分子的機序は十分には解明されていない。そこで、今回私達はアディポネクチンが血圧に及ぼす影響に関して、マウスを用いた検討を行った。遺伝的肥満モデルである KK^{Ay} マウスは体重増加に伴い徐々に血圧が上昇することを認めた。この時の KK^{Ay} マウスの血中アディポネクチン濃度は、C57BL/6J マウスの約 1/2 程度に減少していた。そこで、これら高血圧を呈した KK^{Ay} マウスに、アディポネクチン・アデノウイルス(Ad-APN)を投与すると有意に血圧が低下した。大動脈の eNOS の遺伝子発現を調べたところ、Ad-APN 投与群 eNOS 遺伝子発現量は約 1.24 倍に上昇していた。さらに、NO の代謝産物である血中 nitrate/nitrite が Ad-APN 投与群で有意に上昇していた。次に、アディポネクチン欠損(KO)マウスとその野生型(WT)マウスを用いて、アディポネクチンの血圧に及ぼす影響を検討した。高食塩食(8% NaCl)負荷により KO マウスは有意に血圧上昇を呈し、Ad-APN により是正された。WT マウスに比して、KO マウスでは eNOS および PGIS (prostaglandin I₂ synthase) の発現量が有意に低下しており、これらの変化も Ad-APN により改善された。以上、アディポネクチン欠損マウスは食塩誘導性の高血圧を呈し、アディポネクチン補充により是正された。アディポネクチンは、低アディポネクチン血症を呈する肥満モデル KK^{Ay} マウスにおいても降圧効果を発揮した。アディポネクチンは eNOS、PGIS を介して血圧調節に重要な役割を果たしていると考えられた。

一方、AQP7 欠損マウスでも血圧に関して、通常食および高食塩食負荷下で検討を行ったが、明らかな差は認めなかった。

1. 研究目的

動脈硬化易発症状態であるメタボリックシンドロームの上流には、過剰な脂肪とくに内臓脂肪蓄積が存在する^(1,2)。当教室ではこれまで脂肪細胞にフォーカスし、脂肪細胞に特異的に発現する分子の解析を行ってきた。その中でも脂肪細胞特異的分泌蛋白であるアディポネクチンは、抗糖尿病・抗動脈硬化作用を有していることを明らかにしてきた^(3,4,5)。そして、本分子の血中レベルの低下がメタボリックシンドロームを引き起こす可能性があることを臨床的にも示してきた^(6,7,8,9,10)。しかし、アディポネクチンと高血圧との分子生物学的関連については未だ不明な点である。そこで、本研究では当教室で作製・解析を行ってきたアディポネクチン欠損マウスおよび過剰発現系を用いて、アディポネクチンと血圧との関連を基礎的に検討することを目的とする。また、脂肪細胞における特異的グリセロールチャネルであるアクアポリン 7(AQP7)は、脂肪分解時のグリセロール放出に重要な役割を果たしていることを証明した

^(11,12,13)。AQP7 欠損マウスを樹立しており、本マウスは血中グリセロールが低下することを私達は見出している。グリセロールは元来、浸透圧の保持に重要な物質であり、本マウスを解析することで AQP7 の高血圧発症における意義を検討する。

2. 研究方法

A. 高血圧発症におけるアディポネクチンの意義

アディポネクチン欠損マウスと野生型マウスの血圧を、通常食下および食塩負荷(8% NaCl 含有飼料)下において、tail-cuff 法および観血的血圧測定法で測定する。一方、アデノウイルスを用いたアディポネクチン過剰発現系において、食塩感受性高血圧が是正されるかどうかを検討する。また、通常食および食塩負荷食下における vascular-tone に関連する eNOS などの遺伝子発現変化を RT-PCR 法により調べる。また、血管作動性内分泌因子である血中アンギオテンシン II、血中アルドステロン、血中イ

ンスリン値、レプチン濃度なども検討する。さらに、尿量、尿中エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンも測定する。

肥満糖尿病モデルマウスである KKAY マウスにおいては、血中アディポネクチン濃度が低下しており、KKAY マウスにおいて血圧を検討する。また、これらのマウスに対してもアディポネクチンを過剰産生するアデノウイルスを投与し、高血圧が改善させるかどうかを検証してみる。

B. 高血圧発症におけるアクアポリン7の意義

AQP7 欠損マウスの通常食および食塩負荷(8% NaCl 含有飼料)食下における血圧を検討する。もし、AQP7 欠損マウスと野生型マウスとで血圧差を認めれば、方法1に従って同様の検討を進める。

3. 研究結果

A. 高血圧発症におけるアディポネクチンの意義

まず、肥満で低下するアディポネクチンの血圧における意義を検討するために、遺伝的肥満モデルである KKAY マウスを用いて検討した。雄の KKAY マウスの収縮期血圧を tail-cuff 法により経時的に測定した。13 週令では 114 ± 1.6 mmHg、17 週令では 118 ± 1.3 mmHg、21 週令では 123 ± 1.8 mmHg、23 週令では 131 ± 2.8 mmHg と体重増加に伴い徐々に血圧上昇を認めた。21 週令の C57BL/6J マウスの収縮期血圧は 106 ± 1.8 mmHg であり、KKAY マウスは有意に高血圧を呈することが明らかになった ($p < 0.01$)。この時の血中アディポネクチン濃度は、KKAY マウス 9.3 ± 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、C57BL/6J マウス 17.8 ± 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、KKAY マウスのアディポネクチン血中濃度は C57BL/6J マウスの約 1/2 程度に減少していた。

そこで、これら高血圧を呈した KKAY マウスに、アデノウイルスベクターを用いてアディポネクチンを過剰発現させた。アディポネクチン・アデノウイルス(Ad-APN)投与後11日目のアディポネクチン血中濃度は 56.8 ± 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 、コントロールである β -galactosidase・アデノウイルス(Ad- β gal)投与群のアディポネクチン血中濃度は 9.5 ± 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と、Ad-APN 投与により有意に血中アディポネクチン濃度は上昇した。アデノウイルス投与後、経時的に tail-cuff 法により収縮期血圧を測定したところ、7, 9, 11 日目において Ad-APN 投与群は Ad- β gal 投与群に比して有意に血圧が低下した(Ad- β gal 投与群; 119 ± 2.5 mmHg, Ad-APN 投与群; 131 ± 2.8 mmHg, $p < 0.01$)。また、アデノウイルス投与後11日目に観血的血圧測定法で評価を行ったが、

同様の結果であった(Ad- β gal 投与群; 106 ± 1.6 mmHg, Ad-APN 投与群; 122 ± 2.6 mmHg, $p < 0.01$)。なお、このときの心拍数や体重には両群間で差がなかった(心拍数: Ad- β gal 投与群; 679 ± 15.9 bpm, Ad-APN 投与群; 687 ± 17.8 bpm, 体重: Ad- β gal 投与群; 41.4 ± 0.7 g, Ad-APN 投与群; 41.1 ± 0.5 g)。血圧に影響を与える血糖、血中インスリン値、血中アンジオテンシン II、血中アルドステロン、レプチン濃度もこれらマウスで測定したが、いずれも有意な差はなかった(血糖: Ad- β gal 投与群; 10.35 ± 0.82 mmol/L, Ad-APN 投与群; 11.16 ± 0.82 mmol/L, 血中インスリン値: Ad- β gal 投与群; 392.8 ± 88.9 $\mu\text{U/mL}$, Ad-APN 投与群; 352.3 ± 38.8 $\mu\text{U/mL}$, 血中アンジオテンシン II: Ad- β gal 投与群; 172.7 ± 83.5 pg/mL, Ad-APN 投与群; 174.0 ± 75.2 pg/mL, 血中アルドステロン: Ad- β gal 投与群; 488.8 ± 105.0 pg/mL, Ad-APN 投与群; 412.7 ± 147.1 pg/mL, レプチン濃度: Ad- β gal 投与群; 34.88 ± 2.81 ng/mL, Ad-APN 投与群; 31.08 ± 2.76 ng/mL)。これまでに私達のグループは、アディポネクチンは eNOS (endothelial NO synthase)を上昇させることを細胞実験において示した。そこで、上記のマウスにおける大動脈の eNOS の遺伝子発現を調べたところ、Ad-APN 投与群 eNOS 遺伝子発現量は Ad- β gal 投与群に比して約 1.24 倍に上昇していた。さらに、NO の代謝産物である血中 nitrate/nitrite が Ad-APN 投与群で有意に上昇していた(Ad- β gal 投与群; 11.1 ± 1.5 $\mu\text{mol/L}$, Ad-APN 投与群; 17.4 ± 1.8 $\mu\text{mol/L}$)。

次に、アディポネクチン欠損(ADIPO-KO)マウスとその野生型(WT)マウスを用いて、アディポネクチンの血圧に及ぼす影響を検討した。定常状態の WT および ADIPO-KO マウスの収縮期血圧は明らかな差は見られなかった。そこで、これらマウスに高食塩食(8% NaCl)を 3 週間投与した。投与 2 週目から ADIPO-KO マウスは WT マウスに比して有意に血圧が上昇し、3 週目の収縮期血圧は、ADIPO-KO マウス 126 ± 3.1 mmHg、WT マウス 103 ± 1.1 mmHg であった($p < 0.01$)。なお、このときの心拍数や体重、血糖、インスリン値には両群間で有意な差はなかった(心拍数: WT マウス; 766 ± 6.2 bpm, ADIPO-KO マウス; 766 ± 4.7 bpm, 体重: WT マウス; 30.4 ± 0.5 g, ADIPO-KO マウス; 29.5 ± 0.7 g, 血糖: WT マウス; 5.74 ± 0.17 mmol/L, ADIPO-KO マウス; 5.48 ± 0.11 mmol/L, 血中インスリン値: WT マウス; 4.9 ± 1.5 $\mu\text{U/mL}$, ADIPO-KO マウス; 7.5 ± 1.8 $\mu\text{U/mL}$)。

血中ナトリウム、カリウム値、血中アンジオテンシンII、血中アルドステロン、レプチン濃度も明らかな差はなかった(血中ナトリウム:WT マウス;151.3 ± 1.3 mEq/L, ADIPO-KO マウス;150.7 ± 1.2 mEq/L, 血中カリウム:WT マウス;5.5 ± 0.3 mEq/L, ADIPO-KO マウス;4.9 ± 0.3 mEq/L, 血中アンジオテンシン II:WT マウス;46.0 ± 8.4 pg/mL, ADIPO-KO マウス;52.3 ± 8.5 pg/mL, 血中アルドステロン:WT マウス;99.2 ± 9.0 pg/mL, ADIPO-KO マウス;108.7 ± 4.5 pg/mL, レプチン濃度:WT マウス;0.87 ± 0.17 ng/mL, ADIPO-KO マウス;0.81 ± 0.12 ng/mL)。さらに、尿量、尿中エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンも測定したが、有意な差は見られなかった(尿量:WT マウス;8.3 ± 0.9 mL/day, ADIPO-KO マウス;8.4 ± 1.0 mL/day, 尿中エピネフリン:WT マウス;33.2 ± 3.2 ng/day, ADIPO-KO マウス;28.9 ± 4.2 ng/day, 尿中ノルエピネフリン:WT マウス;347 ± 14.9 ng/day, ADIPO-KO マウス;314 ± 29.9 ng/day, 尿中ドーパミン:WT マウス;1272 ± 128.4 ng/day, ADIPO-KO マウス;968 ± 132.3 ng/day)。

次に、これらマウスの大動脈において血圧調節に関わる各遺伝子発現を定量的RT-PCR法により検討を加えた。WT マウスに比して、ADIPO-KO マウスではeNOSおよびPGIS (prostaglandin I₂ synthase)の発現量が有意に低下していた。なお、ET-1 (endothelin-1)、iNOS (inducible NO synthase)、PGES (prostaglandin E synthase)、AM (adrenomedullin)には明らかな差は認めなかった。また、腎臓においても同様の検討を行ったところ、WT マウスに比して、ADIPO-KO マウスではeNOS発現量が有意に低下していた。しかし、レニンやENaC (epithelial sodium channel)には明らかな差はなかった。さらに、血中nitrate/nitrite濃度はADIPO-KO マウスで低い傾向が見られ(WT マウス;10.9 ± 1.6 μmol/L, ADIPO-KO マウス;7.3 ± 1.5 μmol/L)、prostaglandin I₂の代謝産物の一つである6-keto-PGF_{1α}血中濃度がADIPO-KO マウスで有意に低下していた(WT マウス;1.85 ± 0.31 ng/mL, ADIPO-KO マウス;1.08 ± 0.09 ng/mL)。また、大動脈のeNOS発現量をウエスタンブロット法にも確認したところ、ADIPO-KO マウスで有意にその発現量は低下していた。

以上の結果から、ADIPO-KO マウスは食塩感受性高血圧を呈することが明らかになり、その機序の一つとして大動脈でのeNOSおよびPGISの発現低下が考えられた。そこで、これらマウスにアデノウイルスによるアディポネクチン補充を行うことで、上記の表現型が是正されるか否か

を検討した。2週間高食塩食で飼育し、アデノウイルスを投与した。ADIPO-KO マウスでは、Ad-APN投与6日目より有意に収縮期血圧は低下した(Ad-β gal投与群;120 ± 1.7 mmHg, Ad-APN投与群;108 ± 1.9 mmHg, p < 0.01)が、一方WT マウスにAd-APNを投与しても血圧の低下作用は観察されなかった(Ad-β gal投与群;107 ± 1.9 mmHg, Ad-APN投与群;106 ± 3.3 mmHg)。またADIPO-KO マウスで低下していた大動脈のeNOSおよびPGIS遺伝子発現量は、Ad-APN投与により有意に上昇した。

最後に、eNOSが血圧に与える影響を調べるために、高食塩負荷下のWTおよびADIPO-KO マウスに、NO synthaseの阻害剤であるL-NAME (N^G-nitro-L-arginine methyl ester)を投与して検討した。WT マウスにL-NAMEを1週間投与すると非投与群に比して有意に血圧が上昇した(L-NAME非投与群;103 ± 1.1 mmHg, L-NAME投与群;130 ± 2.7 mmHg, p < 0.01)が、ADIPO-KO マウスではさらなる血圧上昇は見られなかった(L-NAME非投与群;126 ± 3.1 mmHg, L-NAME投与群;131 ± 3.3 mmHg)。興味深いことに、高食塩負荷により血圧上昇を来したADIPO-KO マウスにL-NAMEを投与しておく、Ad-APNによるアディポネクチン補充を行っても血圧低下は観察されなかった(Ad-β gal投与群;126 ± 2.7 mmHg, Ad-APN投与群;127 ± 3.3 mmHg)。

B. 高血圧発症におけるアクアポリン7の意義

まず、AQP7欠損(AQP7-KO)マウスおよび野生型(WT)マウスの通常食下における血圧を6, 8, 10, 12, 14週齢と経時的に測定した。各週齢ともWTおよびAQP7-KOマウス間で明らかな収縮期血圧の差は見られなかった。また、血中ナトリウム、カリウム値、浸透圧値も測定はしてみたが、両マウス間で有意な差はなかった。

次に、食塩負荷(8% NaCl含有飼料)食下における血圧を検討した。食塩負荷20日目まで血圧を経時的に測定したが、WTおよびAQP7-KOマウス間で明らかな収縮期血圧の差は見られなかった。

4. 考察

以上の結果をまとめると、アディポネクチン欠損マウスは食塩誘導性的高血圧を呈し、アディポネクチン補充により是正された。その機序として、アディポネクチンによるeNOS上昇作用、PGIS上昇作用が考えられた。また、アディポネクチンは低アディポネクチン血症を呈する肥満モ

デル KKAy マウスにおいても降圧効果を発揮した。これまで、肥満と高血圧は極めて連関する病態であったが、その機序は十分には理解されていなかった。今回、私達は肥満で低下するアディポネクチンが、eNOS、PGIS を介して血圧調節に重要な役割を果たしていると考えられた。

一方、AQP7 欠損マウスは通常食および食塩負荷食のいずれにおいても血圧に差はなく、当初想定された血中浸透圧にも差が見られなかった。これまで、私達は AQP7 欠損マウスがとくに絶食状態において低グリセロール血症を呈し低血糖となることを報告してきた⁽¹²⁾。絶食下では脂肪分解の結果生じた脂肪細胞由来のグリセロールが血中グリセロールを規定する因子として重要ではあるが、摂食下においては食餌由来のグリセロールが血中グリセロールを規定していると考えられている。AQP7 欠損マウスの絶食下の血中グリセロール値は WT マウスの約 70%に減少しているが⁽¹²⁾、血中浸透圧は WT マウスと差がないことから、その程度の血中グリセロールの低下では、血中浸透圧には全く影響しないと思われる。また、血中グリセロール値のみで血中浸透圧は規定されるものではないことも考え合わせると、AQP7 は血圧には関与しないものと考えられる。

5. 今後の課題

今回の検討より、肥満・メタボリックシンドロームでしばしば観察される低アディポネクチン血症の改善は、高血圧にも有益であると思われる。私達は、低アディポネクチン血症改善剤としてインスリン抵抗性改善剤であるチアゾリジン誘導体⁽¹⁴⁾や高中性脂肪血症治療薬としてのフィbrate系薬剤⁽¹⁵⁾が有効であることを報告してきた。すなわち、高血圧を合併した糖尿病あるいは高中性脂肪血症の症例に対し、これら低アディポネクチン血症改善剤投与は、血圧管理の上でも有用と思われる。今後、ヒトにおいてこれら薬剤投与により低アディポネクチン血症の改善に伴い、高血圧が改善されるか否かを検討したい。

引用文献

1. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med.* 1999 Feb; 38(2): 202-6.
2. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I, Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Jan; 24(1): 29-33.
3. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine* 2002 Jul; 8(7): 731-7.
4. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002 Oct 4; 277(40): 37487-91.
5. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002 Nov 26; 106(22): 2767-70.
6. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002 Jul 6; 360(9326): 57-8.
7. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun; 20(6): 1595-9.
8. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 2002 Jul; 51(7): 2325-8.
9. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T,

- Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jan 1; 23(1): 85-9.
10. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004 Nov; 68(11): 975-81.
11. Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, Shimomura I, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Nishizawa H, Matsuda M, Takahashi M, Hotta K, Nakamura T, Yamashita S, Tochino Y, Matsuzawa Y. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem.* 2000 Jul 7; 275(27): 20896-902.
12. Maeda N, Funahashi T, Hibuse T, Nagasawa A, Kishida K, Kuriyama H, Nakamura T, Kihara S, Shimomura I, Matsuzawa Y. Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Dec 21; 101(51): 17801-6.
13. Hibuse T, Maeda N, Funahashi T, Yamamoto K, Nagasawa A, Mizunoya W, Kishida K, Inoue K, Kuriyama H, Nakamura T, Fushiki T, Kihara S, Shimomura I. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug 2; 102(31): 10993-8.
14. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001 Sep; 50(9): 2094-9.
15. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, Tanne D, Matas Z, Hibuse T, Fujita K, Nishizawa H, Adler Y, Motro M, Kihara S, Shimomura I, Behar S, Funahashi T. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Mar; 27(3): 635-41.

No. 0644

The Essential Role of Fat-Specific Protein in the Development of Hypertension

Maeda Norikazu

Osaka University

Summary

Patients with obesity are susceptible to hypertension. We have reported that the plasma adiponectin levels are decreased in obesity and that adiponectin has many defensive properties against obesity-related diseases, such as type 2 diabetes and coronary artery disease. The aim of this study was to determine the relationship between adiponectin and hypertension in mice.

We measured blood pressure and heart rate directly by a catheter in the carotid artery and indirectly by automatic sphygmomanometer at the tail artery. Obese KKAY mice had significantly lower plasma adiponectin levels and higher systolic blood pressure than control C57BL/6J mice at 21 weeks of age. Adenovirus-delivered adiponectin significantly decreased blood pressure in KKAY mice. The direct role of adiponectin on blood pressure regulation under insulin resistance-free state was investigated in adiponectin-knockout (KO) mice. Adiponectin KO mice developed hypertension when maintained on a high-salt diet (8% NaCl) without insulin resistance. The hypertension of salt-fed adiponectin KO mice was associated with reduced mRNA levels of endothelial NO synthase (eNOS) and prostaglandin I₂ synthase in aorta and low metabolite levels of endothelial NO synthase and prostaglandin I₂ synthase in plasma.

Adiponectin therapy lowered the elevated blood pressure and corrected the above mRNA levels to those of the wild type. Our results suggest that hypoadiponectinemia contributes to the development of obesity-related hypertension, at least in part, directly, in addition to its effect via insulin resistance, and that adiponectin therapy can be potentially useful for hypertension in patients with the metabolic syndrome.