

アディポネクチン

前田 法一

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科

Adiponectin

Norikazu Maeda, MD, PhD.

Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Kindai University Faculty of Medicine Osaka Japan

Key words: メタボリックシンドローム, 肥満, 動脈硬化, 慢性炎症

はじめに

1980年代後半～1990年代前半に、耐糖能障害や脂質異常や高血圧といった危険因子が、個々としては軽度であるにも関わらず、一個人に集積することで、動脈硬化症を高率に引き起こしやすくなる病態として、内臓脂肪症候群 (Matsuzawa Y, 1987年)、シンドローム X (Reaven GM, 1988年)、死の四重奏 (Kaplan NM, 1989年)、インスリン抵抗性症候群 (DeFronzo RA, 1991年) といった概念が報告された (図1)。どのようなリスク集積が動脈硬化症に繋がりやすいかという臨床的観点から、これらの病態概念はマルチブルリスクファクター症候群として認識されるようになった。このような歴史的経緯を経て、内臓脂肪の過剰な蓄積に基づくインスリン抵抗性・動脈硬化症の発症基盤としてのメタボリック

シンドロームの診断基準が2005年に本邦で策定された¹ (図2)。

同時期に発展・進歩してきた分子生物学・遺伝子改変技術などにより解明されてきた基礎医学的な証左の積み重ねが、メタボリックシンドローム診断基準の策定を後押ししたことも忘れてはならない。本邦における Body map project の一環として実施されたヒト脂肪組織発現遺伝子プロファイル解析にて、予想外にも、脂肪組織は分泌タンパクをコードする遺伝子の発現頻度が高かった²。すなわち、脂肪組織は体内で最大の内分泌臓器であることが明らかになった。この発見が、脂肪細胞から分泌される生理活性物質「アディポサイトカイン」を主軸とする新たなメタボリックシンドローム研究へと進展していった。

シンドローム X	死の四重奏	インスリン抵抗性症候群	内臓脂肪症候群
(Syndrome X) Reaven GM (1988)	(Deadly quartet) Kaplan NM (1989)	(Syndrome of insulin resistance) DeFronzo RA (1991)	(Visceral fat syndrome) Matsuzawa Y (1987)
インスリン抵抗	上半身肥満	肥満	内臓脂肪蓄積
高インスリン血症	耐糖能異常	インスリン非依存型糖尿病	耐糖能異常
耐糖能異常	高トリグリセリド血症	高血圧	高脂血症
高 VLDL トリグリセリド血症	高血圧	動脈硬化性疾患	高血圧
低 HDL コレステロール血症		脂質代謝異常	
高血圧		高インスリン血症	

図1 マルチブルリスクファクター症候群の概念

大阪府大阪狭山市大野東 377-2 (〒589-8511)

受付 令和7年2月7日

DOI : 10.15100/0002002782

内臓脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm
高インスリン血症	女性 ≥ 90 cm
可能な限りCTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。	
内臓脂肪量	男女とも ≥ 100 cm ²
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症	≥ 150 mg/dl
かつ/または	
低 HDL コレステロール血症	< 40 mg/dl
	男女とも
血圧高値	$\geq 130/ \geq 85$ mmHg
空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl
* メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。	
* 高TG血症、低 HDL 血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療。治療をうけている場合は、それぞれの項目に含める。	

図2 日本のメタボリックシンドローム診断基準
(文献1より改変引用)

1. メタボリックシンドロームとアディポサイトカイン

メタボリックシンドロームの病態基盤を明らかにし、その病因や成因に対する早期介入が望まれる。メタボリックシンドロームはいわゆる“症候群”と呼ばれていることから明らかなように、1つのメカニズムや1つの遺伝子で説明されるものではない³。

しかし、疫学研究や基礎研究から、比較的共通した発症病態が存在することがわかってきている。その中でも、過栄養や運動不足に基づく内臓脂肪の過剰な蓄積が、メタボリックシンドローム病態の上流に位置している(図3)。

内臓脂肪とは、腹腔内の腸間膜周囲(門脈領域)に存在している脂肪組織であり、解剖学的に非常に重要な部位に位置している。すなわち、脂肪細胞内での脂肪分解時に産生されるグリセロールと遊離脂肪酸(free fatty acid: FFA)が門脈を経て肝臓に直接流入することで、全身の糖代謝・脂質代謝に大きな影響を及ぼすことが内臓脂肪の特性である。グリセロールと FFA は、それぞれブドウ糖と脂質合成の基質であり、内臓脂肪蓄積に伴って両者は大量に肝臓に流入することで、脂質異常や耐糖能障害の要因となる⁴。また、過栄養に伴い、内臓脂肪組織へマクロファージなど免疫細胞が浸潤、脂肪細胞の肥大・増殖が生じる。さらにこのような変化が進むと、脂肪組織局所において低レベルながらも慢性炎症が形成され、アディポサイトカインの分泌異常、酸化ストレスの増大が加速し、やがて内臓脂肪の慢性炎症が全身へと波及し、メタボリックシンドロームの病態が形成される(図4)。

アディポサイトカインはメタボリックシンドロームの病態形成においてキー・プレイヤーである⁵(表1)。代表的なアディポサイトカインとして、著者

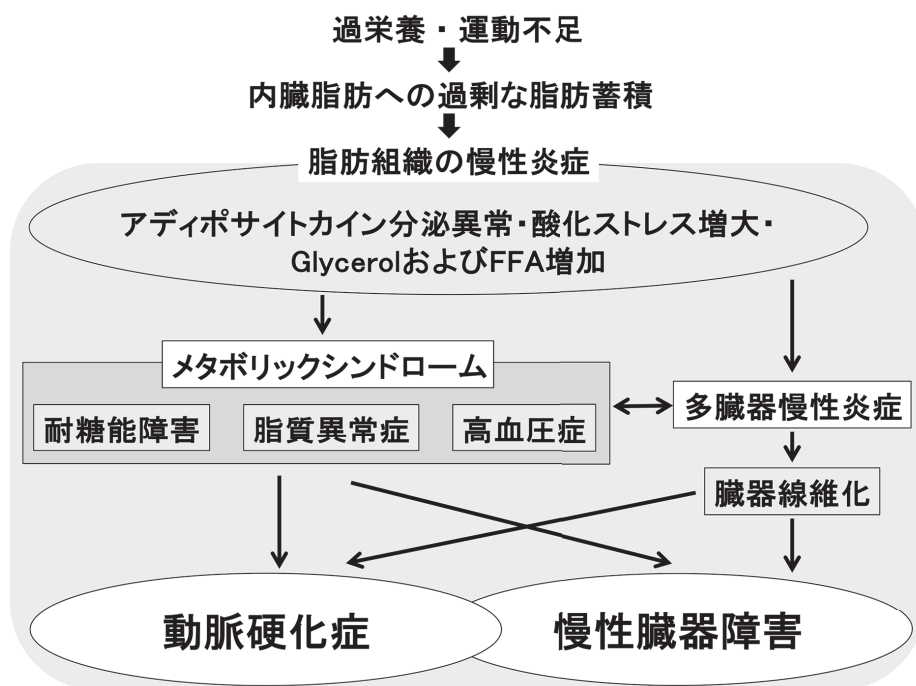


図3 内臓脂肪蓄積に基づく様々な病態

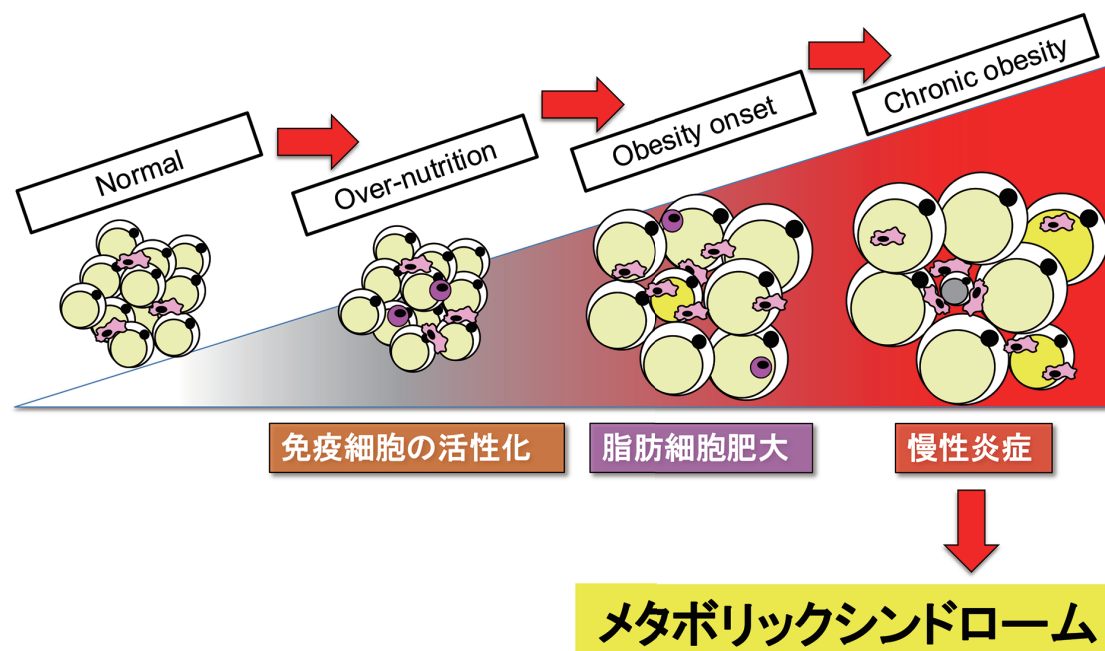


図4 脂肪組織慢性炎症とメタボリックシンドローム

表1 アディポサイトカインとインスリン抵抗性・炎症との関連

アディポサイトカイン	インスリン感受性	炎症
Adiponectin	↑	↓
Angiopoietin-like protein 2	↓	↑
Apelin	↑	↓
C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3)	↑	↓
Chemerin	↓	↑
Chemokine ligand 2 (CCL2)	↓	↑
Fatty acid binding protein 4 (FABP4)	↓	↑
Fibroblast growth factor 21 (FGF21)	↑	↓
IL-1 β	↓	↑
IL-6	↓	↑
Leptin	↓	↑
Lipocalin 2	↓	↑
Resistin	↓	↑
Retinol-binding protein 4 (RBP4)	↓	↑
S100A8	↓	↑
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	↓	↑
TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)	↑	↓
Transforming growth factor- β (TGF- β)	↓	↑
Vaspin (serine protease inhibitor A12)	↑	↓

文献5より引用，一部改変

が長年研究に携わってきたアディポネクチンについて以下概説したい。

2. アディポネクチン

アディポネクチンは、ヒト脂肪細胞で特異的かつ最も多量に発現するタンパクとして1996年に大阪大学のグループが発見した²。アディポネクチンは244アミノ酸からなり、N末端にコラーゲン様ドメインを、C末端に球状ドメインを有し、他の内分泌因子とは異なるいくつかの特徴を有する。まず、単量体で約30kDaのアディポネクチンは、N末端のコラーゲン様ドメインを介して形成される3量体を基本とし、血中において3量体、6量体、および18量体以上の高分子多量体として存在している(図5)。アディポネクチンは以下の2つの大きな特徴を有する極めてユニークなアディポサイトカインである⁶。

1) アディポネクチンの血中濃度は5~20 $\mu\text{g/mL}$ と、一般的なホルモンやサイトカインと比して $10^3 \sim 10^6$ 倍の高濃度で存在している⁷。

2) アディポネクチンは、脂肪細胞から特異的に分泌されるにもかかわらず、内臓脂肪蓄積・肥満によりその血中濃度が低下し、逆に減量により増加する⁷。

これまでの多数の臨床研究・基礎研究の結果から、

アディポネクチンは多彩な臓器保護作用を有していることが明らかになり、メタボリックシンドローム発症・進展におけるキー分子と考えられる。

3. アディポネクチンとメタボリックシンドロームとの関連

耐糖能異常・糖尿病に関しては、血中アディポネクチン濃度はBMIが同程度の非糖尿病患者と比較しても2型糖尿病患者で有意に低いこと⁸、インスリン抵抗性と逆相関することが横断的な研究により示されている。また、縦断研究においても、ベースライン時の血中アディポネクチン濃度が高いほど、その後の2型糖尿病発症リスクが低いこと^{9,10}(図6)、アディポネクチン遺伝子多型が2型糖尿病発症リスクと関連すること¹¹などが報告されている。基礎研究においても、アディポネクチン欠損マウスの解析により、アディポネクチンが骨格筋などでのインスリン抵抗性を改善する作用を有することが示されている^{12,13}。

血圧に関しては、血中アディポネクチン濃度は正常血圧群と比較し、高血圧患者で有意に低く、この関係はインスリン抵抗性とは独立しており¹⁴、血管拡張反応とアディポネクチン濃度が正相関していた。また、野生型マウスと比較して、アディポネク

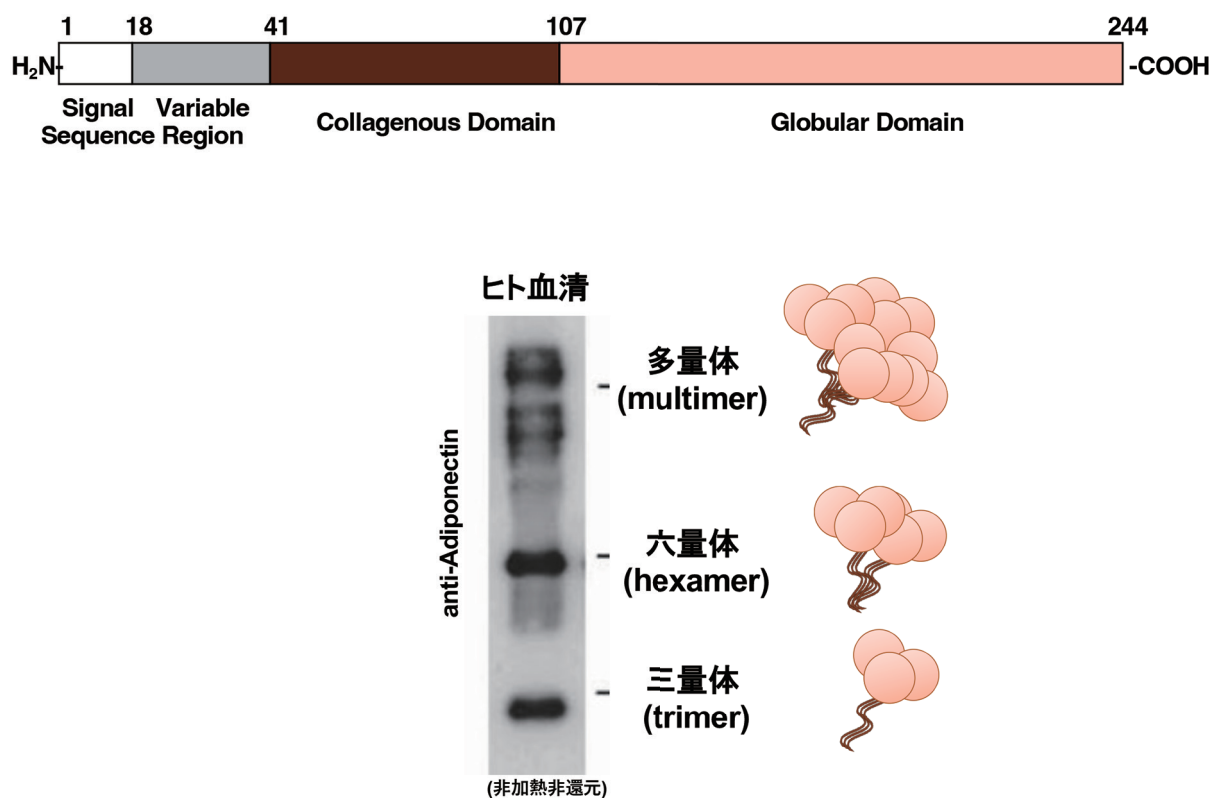


図5 アディポネクチンの構造と血中での存在様式

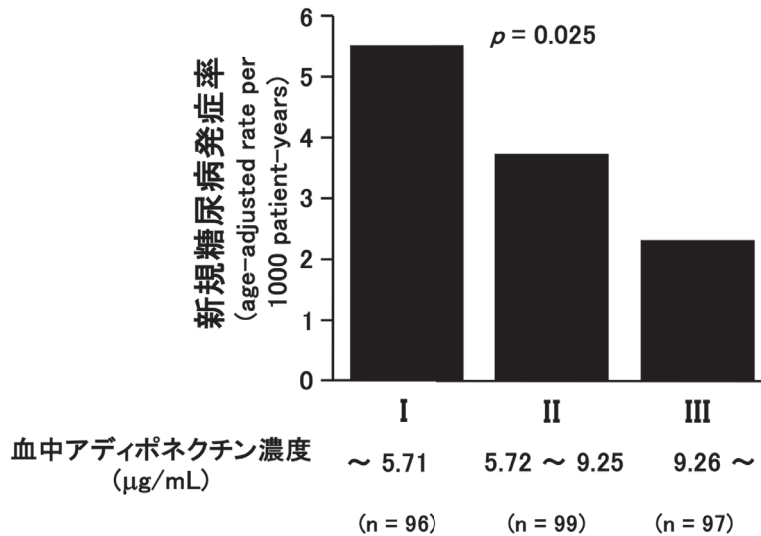


図6 低アディポネクチン血症は糖尿病発症のリスク

非糖尿病のメタボリックシンドローム症例292名を6.2±0.8年追跡した。新規の糖尿病発症率を、ベースラインの血中アディポネクチン濃度で3分位に分けて解析した。(文献10より改変引用)

チン欠損マウスでは血管内皮依存的な血管拡張反応が低下、塩分負荷で有意に血圧が上昇すること¹⁵などが報告されている。

脂質代謝については、血中アディポネクチン濃度はBMIとは独立して血中の中性脂肪とは負に、HDLコレステロールとは正に相関する¹⁶。アディポネクチン欠損マウスの解析により、コレステロールの逆転送系に関与する可能性が示唆されている。また、アディポネクチンが骨格筋FATP1を介して脂肪酸取り込みを亢進しFFAクリアランスを増加させることや、AMPKを介してPPAR α を活性化することも示されている^{12, 13}。

男性では、血中アディポネクチン濃度が4 μ g/mL未満の群では、メタボリックシンドロームの構成因子である腹部肥満、耐糖能異常、高血圧、脂質異常の合併数が有意に多くなることも報告されている¹⁶。また、遺伝的な低アディポネクチン血症も見つかり、これら症例ではメタボリックシンドロームの表現型を呈していた¹⁷。以上より、“低アディポネクチン血症”は心血管疾患の危険因子である耐糖能異常、高血圧、脂質異常などの発症・進展に関与することが、多くの臨床、および基礎研究により示されている。

4. アディポネクチンの直接的な心血管保護作用

アディポネクチンは糖尿病や脂質異常症など既知の危険因子を介さずに、心血管疾患発症に直接関与することも複数の横断的・縦断的研究により明らかとなっている。腎不全患者を対象とした前向きコ

ホート研究では、ベースラインの血中アディポネクチン濃度低値が心血管疾患発症の独立した危険因子となることが示されている¹⁸。Health Professional Follow-up StudyやFramingham Offspring Study, Nurses' Health Studyといった大規模コホート研究においても、同様の結果が報告されている。さらに欧米人と比較し、虚血性心疾患の発症頻度が低く、リスク因子も一部異なる日本人2型糖尿病患者においても、ベースラインの血中アディポネクチン濃度がその後の虚血性心疾患発症の独立した危険因子となることを約5年間の観察研究で示されている¹⁹。

動物実験においても、アディポネクチンの心血管への直接作用が明らかになっている。大腿動脈擦過モデル²⁰、アポE欠損マウスを用いた動脈硬化モデル²¹、虚血再灌流モデル²²、大動脈縮窄による圧負荷心肥大モデル²³などにおいて、アディポネクチン欠損マウスではより重篤な病態を呈し、アディポネクチンの補充により病態が改善することが報告されている。また、アディポネクチンはアンジオテンシンII負荷による心肥大や心筋線維化に対しても抑制的に作用する²⁴。さらに、脂肪細胞シートを作製し心臓表面への移植を施行した結果、シートからアディポネクチンが心筋へ移行しているのが観察された(図7)²⁵。マウス心筋梗塞モデルへの心筋シート移植を行なったところ、野生型マウス由来のシート移植群に比して、アディポネクチン欠損マウス由来のシート移植群では、有意に生存率が低下した(図8)²⁵。また、ラットの自己免疫性心筋炎の心臓に脂肪細胞シートを移植したところ、心筋炎の進行が有

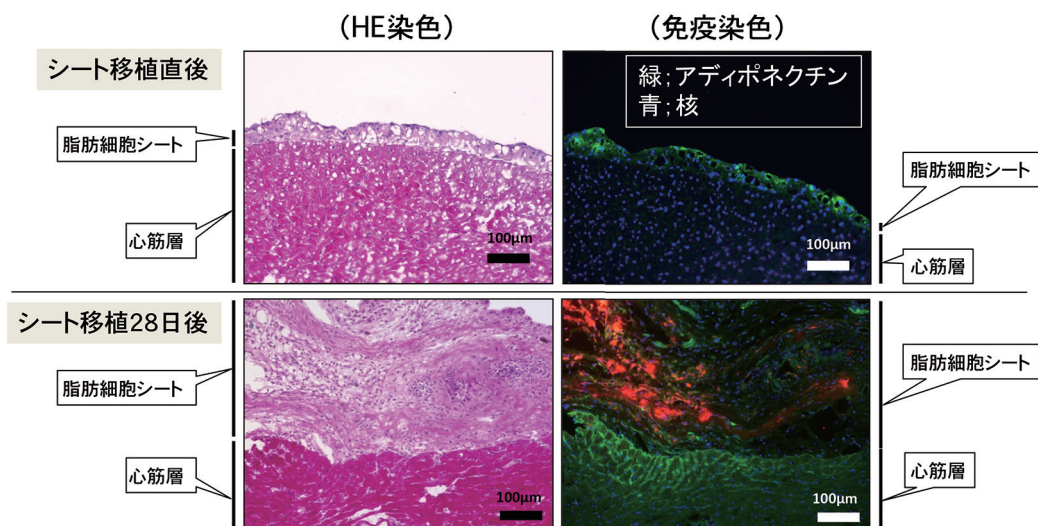
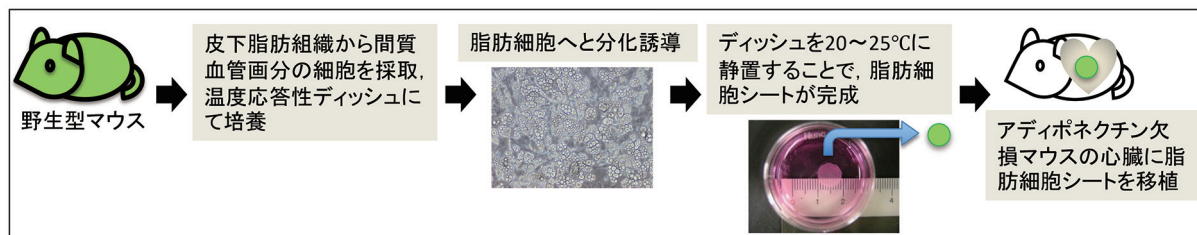


図7 脂肪細胞シートの作製

(文献25より改変引用)

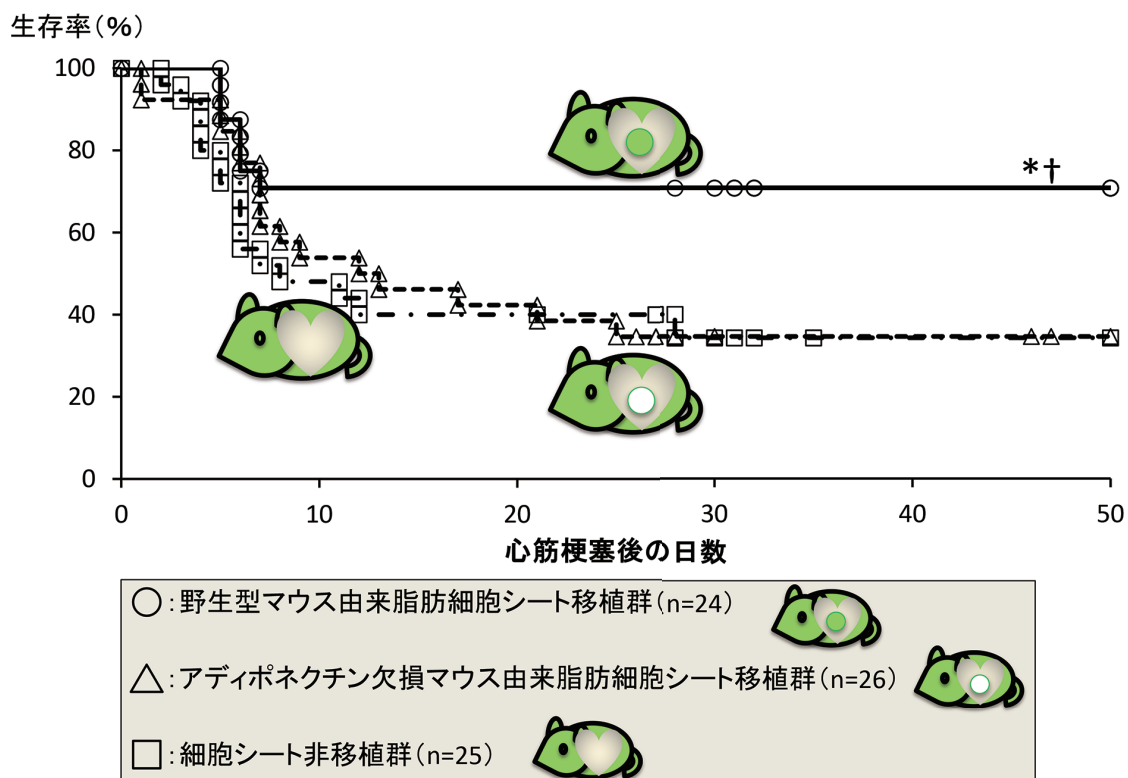


図8 アディポネクチンを産生できない脂肪細胞シート移植群は予後不良
マウス心筋梗塞モデルの心臓に脂肪細胞シートを移植し、その後の生存率を解析した。(文献25より改変引用)

意に抑制された²⁶。

これら多くの研究結果から、アディポネクチンは既知の心血管危険因子とは独立して、直接的に心血管保護作用を有していると考えられる。その分子メカニズムについても多くの検討がなされており、一部では AMPK や PPAR α などの関与が想定されているが、未だ全容解明には至っていない。

5. アディポネクチンのT-カドヘリンを介した臓器保護作用

アディポネクチンは血中で3量体、6量体、多量体の形で存在しているが、特に多量体アディポネクチンが生理的な効果（臓器保護作用）を有している。そして、6量体以上の多量体アディポネクチンは、グリコシルフォスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型タンパクであるT-カドヘリンに結合し、組織に多量に集積していることが近年明らかとなってきた。T-カドヘリンは主に血管、心臓、骨格筋に豊富に発現しており、これらはアディポネクチン非産生臓器であるにも関わらず、アディポネクチンタンパクが検出される²⁷ (図9A)。またT-カドヘリン欠損マウスでは、アディポネクチンの集積が完全に

消失し、血中アディポネクチン濃度が野生型マウスに比して約3-4倍に増加する²⁷ (図9B)。すなわち、大量のアディポネクチンがT-カドヘリンを介して組織・細胞に集積していることが推察される。アポEとT-カドヘリンとのダブル欠損マウスを作製し検討した結果、ダブル欠損マウスはアポE単独欠損マウスと比較し、血中アディポネクチン濃度が高いにもかかわらず動脈硬化病変が進行した²⁸ (図9C)。さらに、虚血再灌流モデルや心肥大モデル²⁹、下肢虚血モデル³⁰で、アディポネクチンによる血管・心筋保護作用にT-カドヘリンが必須であることが同様に示されている。

また、T-カドヘリンは僅かながらも腎臓尿細管周囲のPDGFR β 陽性の血管周皮細胞（ペリサイト）にも発現していた³¹。腎虚血再灌流モデルにおいて、アディポネクチン欠損およびT-カドヘリン欠損マウスでは血管透過性亢進を認め (図10A)、さらに野生型マウスではペリサイトが増加するのに対して、これらマウスではペリサイトの消失を認めた (図10B)³¹。アディポネクチン/T-カドヘリンがペリサイトの機能維持に重要であることが想定される³¹。また、網膜においてもアディポネクチン/T-カドヘリ

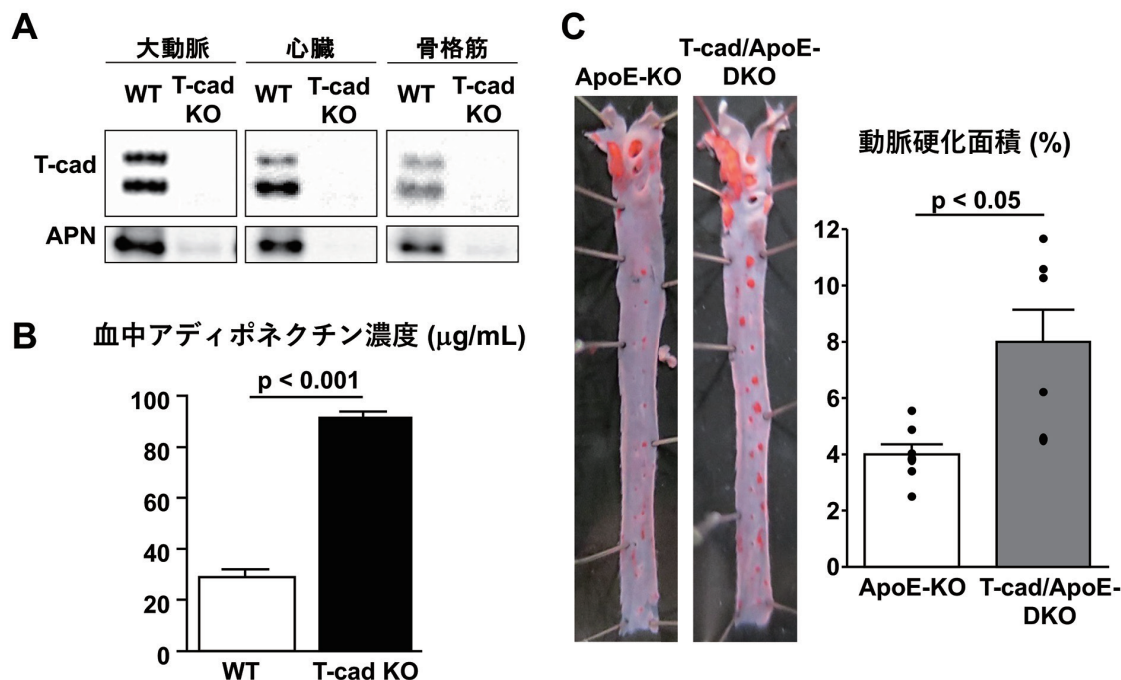


図9 アディポネクチンのT-カドヘリンを介した組織集積と抗動脈硬化作用

- A. T-カドヘリン欠損マウスでは、アディポネクチン (APN) の組織集積はほぼ消失していた。
 B. T-カドヘリン欠損マウスでは、血中アディポネクチン濃度が野生型マウスに比して約3-4倍に有意に増加していた。
 C. アポEとT-カドヘリンとのダブル欠損マウスは、アポE単独欠損マウスよりも動脈硬化病変が進行した。

WT, wild-type mice; T-cad KO, T-cadherin knockout mice; ApoE-KO, Apolipoprotein E knockout mice; DKO, Double knockout mice

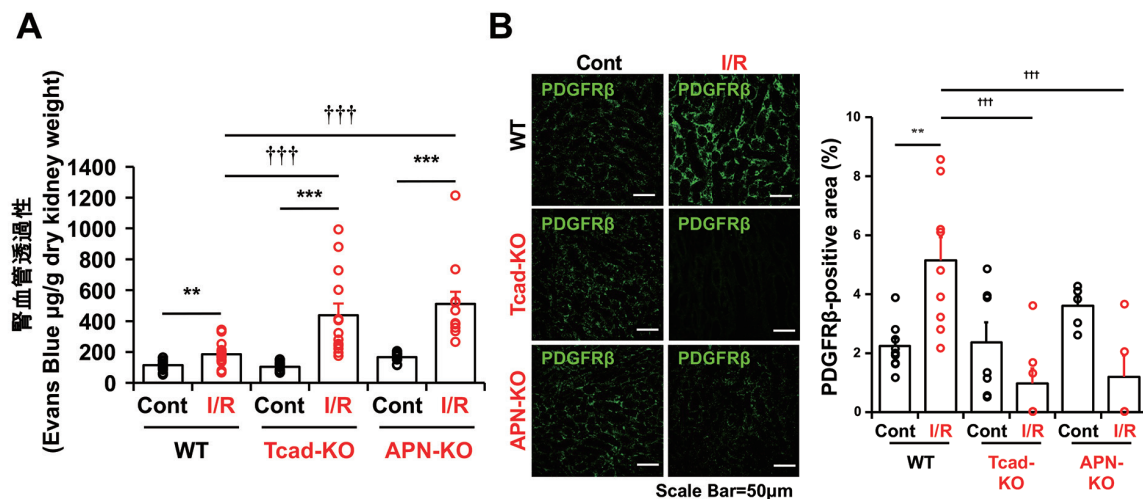


図10 腎虚血再灌流モデルにおける血管透過性とペリサイトの反応

- A. T-カドヘリン欠損マウスおよびアディポネクチン欠損マウスでは、血管透過性が野生型マウスに比して増加していた。
 B. 野生型マウスでは再灌流後にペリサイトが増加するのに対して、T-カドヘリン欠損マウスおよびアディポネクチン欠損マウスではペリサイトが著明に減少した。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ††† $P < 0.001$.

WT, wild-type mice; Tcad-KO, T-cadherin knockout mice; APN-KO, Adiponectin knockout mice; I/R, ischemia-reperfusion injury; PDGFR β , platelet derived growth factor receptor- β (a marker for pericytes)

ンが毛細血管機能維持に重要な役割を担っていることが明らかになり、糖尿病細小血管障害にもアディポネクチン/T-カドヘリンは関与している可能性がある³²。さらに、T-カドヘリンが間葉系幹細胞に発現していることを見出しており、組織再生においてもアディポネクチンが役割を果たしていることが明らかになった³³。

さらにヒトにおいても、T-カドヘリン遺伝子近傍の一塩基多型 (SNP) が、血中アディポネクチン濃度のみならず、心血管疾患やインスリン抵抗性などと強く関連することが、複数のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により近年明らかになった^{34, 35}。

以上より、アディポネクチンは、T-カドヘリンに結合することで、臓器保護、特に心血管保護作用を発揮していると考えられる。しかし、T-カドヘリンは GPI アンカーによって細胞膜に係留されているのみで、細胞内シグナル伝達に必要な膜貫通領域や細胞内ドメインを有さない。

6. アディポネクチンによるT-カドヘリンを介したエクソソーム産生促進

T-カドヘリンを介して組織に集積しているアディポネクチンは、細胞表面のみならず細胞内エンドソームにも存在していた³⁶ことから、エクソソームの関与に注目した。エクソソームとは、細胞内多胞体 (MVB) で生成される直径 30-100 nm の小胞であ

り、様々な生理活性タンパクや microRNA などの核酸を内包し、細胞間の情報伝達を担っているのみならず、リソソーム分解の代替経路として機能し細胞内の様々な不要物や有害物を排出する役割があり、細胞の恒常性を維持している³⁷⁻³⁹。また、一部の GPI アンカー型タンパクはエンドサイトーシスを介して、再びエクソソームとして細胞外に放出されることが知られている。

免疫電子顕微鏡にて、アディポネクチンはT-カドヘリンを発現する血管内皮培養細胞およびマウス大動脈の血管内皮細胞において、一部は細胞内に取り込まれており、MVB および MVB が内包するエクソソームに特異的に集積していることがわかってきた。培養細胞の上清中エクソソームおよび血中エクソソームにも、アディポネクチンとT-カドヘリンが存在していた⁴⁰。驚くべきことに、マウスの血中エクソソーム量は、アディポネクチンやT-カドヘリン欠損マウスで有意に低下しており、逆にアディポネクチン過剰発現で著明に増加したことから、アディポネクチンとT-カドヘリンが血中エクソソーム総量に大きな影響を与えることが明らかになった⁴⁰。さらに、培養細胞を用いた検討により、アディポネクチンはT-カドヘリン依存的にエクソソーム粒子数を増加させ、これは細胞内MVBでのエクソソーム生合成促進によるものであることが明らかになった⁴⁰。

エクソソームには近年注目されている細胞間情報伝達作用に加え、リソソーム分解の代替経路として、細胞内の様々な不要物・有害物を細胞外に排出する役割が知られている。特に心血管疾患の発症や進展に関与する⁴¹セラミドの排出に着目し検討した。培養細胞内および上清エクソソーム中のセラミド量を、質量分析により定量したところ、細胞内のセラミド量に匹敵する程度のセラミドが、エクソソームとして排出されていた⁴⁰。さらに、アディポネクチンは、T-カドヘリン依存的に、エクソソームへのセラミド排出を有意に増加させ、これに伴い細胞内セラミドを有意に低下させた⁴⁰。

以上、アディポネクチンはT-カドヘリンと結合後、両者はともに細胞内MVBに集積し、エクソソーム構成タンパクとして放出されること、MVBでのエクソソーム生合成を促進させ、血中エクソソーム量をも増加させること、そしてこの作用により、エクソソームへのセラミド排出を有意に増加させ、心血管疾患などに関連する細胞内セラミドを有意に低下させることが、明らかとなった⁴⁰(図11)。

エクソソームはリソソーム分解の代替経路として作用していることから、アディポネクチンはセラミド以外にも様々な不要物・有害物を細胞外へ排出させることで、細胞保護効果を発揮している可能性がある。このアディポネクチン・T-カドヘリン・エクソソーム経路が、これまで明らかにされてきたア

ディポネクチンの多彩な臓器保護作用を一元的に説明できる可能性が示唆される。

おわりに

内臓脂肪蓄積に伴う多くのアディポサイトカイン分泌異常の中で、“低アディポネクチン血症”はメタボリックシンドロームの病態において中心的な役割を担っていると言える。すなわち、“低アディポネクチン血症”は耐糖能異常、高血圧、脂質異常などを介して間接的に、あるいはそれら危険因子を介さず直接的に、動脈硬化性心血管疾患の発症に深く関与している。アディポネクチンのT-カドヘリン、エクソソームを介した心血管保護作用のより詳細なメカニズムの解明や、T-カドヘリンの発現調節機構の解明により、アディポネクチン作用を模倣、あるいは増強する薬剤の開発につながることが期待される。

参考文献

1. メタボリックシンドロームの診断基準検討委員会:メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005, 94: 794-809
2. Maeda K, et al. (1996) cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221: 286-289
3. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T (2011) The

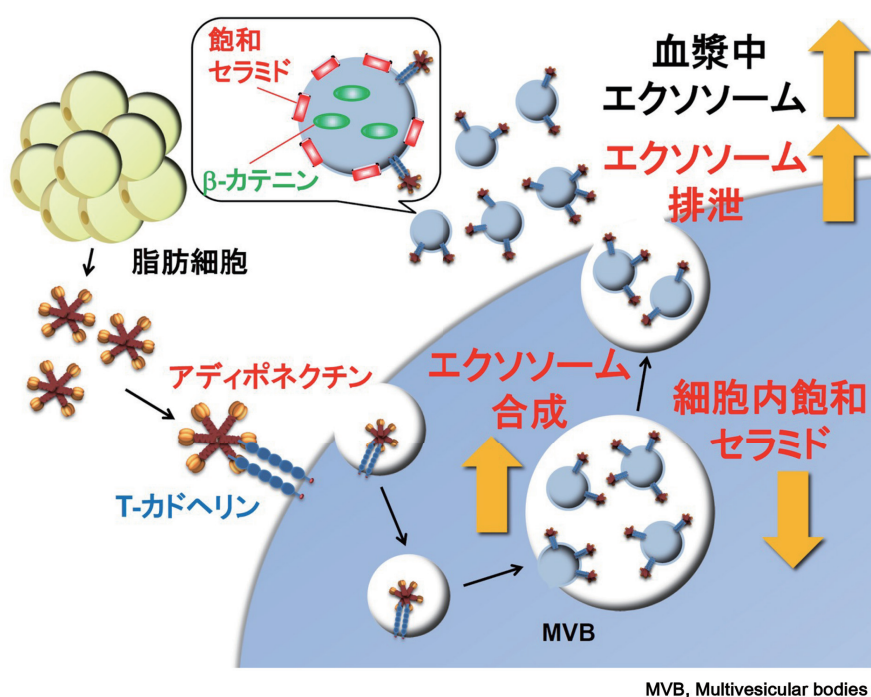


図11 アディポネクチンはT-カドヘリンを介してエクソソーム産生を促進する。

- concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 18: 629–639
4. Maeda N, Funahashi T, Shimomura I (2008) Metabolic impact of adipose and hepatic glycerol channels aquaporin 7 and aquaporin 9. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4: 627–634
 5. Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, Adolph TE. Adipokines: masterminds of metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2024, in press
 6. Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I (2020) Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis* 292: 1–9
 7. Arita Y, et al. (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79–83
 8. Hotta K, et al. (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595–1599
 9. Lindsay RS, et al. (2002) Adiponectin protects against development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360: 57–58
 10. Hiuge A, et al. (2007) Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 635–641
 11. Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. (2002) Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51: 536–540
 12. Maeda N, et al. (2002) Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8: 731–737
 13. Yamauchi T, et al. (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8: 1288–1295
 14. Adamczak M, et al. (2003) Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 16: 72–75
 15. Ohashi K, et al. (2006) Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension* 47: 1108–1116
 16. Ryo M, et al. (2004) Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68: 975–981
 17. Kondo H, et al. (2002) Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51: 2325–2328
 18. Zoccali C, et al. (2002) Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 134–141
 19. Obata Y, et al. (2013) Serum adiponectin levels predict the risk of coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 4: 475–482
 20. Matsuda M, et al. (2002) Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 277: 37487–37491
 21. Okamoto Y, et al. (2002) Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 106: 2767–2770
 22. Shibata R, et al. (2005) Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 11: 1096–1103
 23. Shibata R, et al. (2004) Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 10: 1384–1389
 24. Fujita K, et al. (2008) Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 863–870
 25. Imanishi Y, et al. (2011) Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation* 124: S10–S17
 26. Kamata S, et al. (2015) Targeted delivery of adipocytokines into the heart by induced adipocyte cell-sheet transplantation yields immune tolerance and functional recovery in autoimmune-associated myocarditis in rats. *Circ J* 79: 169–179
 27. Matsuda K, et al. (2015) Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology* 156: 934–946
 28. Fujishima Y, et al. (2017) Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis. *FASEB J* 31: 1571–1583
 29. Denzel MS, et al. (2010) T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 120: 4342–4352
 30. Parker-Duffen JL, et al. (2013) T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem* 288: 24886–24897
 31. Tsugawa-Shimizu Y, et al. (2021) Increased vascular permeability and severe renal tubular damage after ischemia-reperfusion injury in mice lacking adiponectin or T-cadherin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 320: E179–E190
 32. Sakaue TA, et al. (2022) Adiponectin accumulation in the retinal vascular endothelium and its possible role in preventing early diabetic microvascular damage. *Sci Rep* 12: 4159
 33. Nakamura Y, et al. (2020) Adiponectin Stimulates Exosome Release to Enhance Mesenchymal Stem-Cell-Driven Therapy of Heart Failure in Mice. *Mol Ther* 28: 2203–2219
 34. Fava C, et al. (2011) A variant upstream of the CDH13 adiponectin receptor gene and metabolic syndrome in Swedes. *Am J Cardiol* 108: 1432–1437
 35. Gao H, et al. (2013) Genetic variation in CDH13 is associated with lower plasma adiponectin levels but greater adiponectin sensitivity in East Asian populations. *Diabetes* 62: 4277–4283
 36. Mori T, et al. (2014) Ultrastructural localization of adiponectin protein in vasculature of normal and atherosclerotic mice. *Sci Rep* 4: 4895
 37. Tkach M, Théry C (2016) Communication by extracellular vesicles: Where we are and where we need to go. *Cell* 164: 1226–1232
 38. Eitan E, Suire C, Zhang S, Mattson MP (2016) Impact of lysosome status on extracellular vesicle content and release. *Ageing Res Rev* 32: 65–74
 39. Takahashi A, et al. (2017) Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat Commun* 8: 15287
 40. Obata Y, et al. (2018) Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular cera-

- mides by exosomal release. *JCI Insight* 3: e99680
41. Bismuth J, Lin P, Yao Q, Chen C. Ceramide: a common pathway for atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2008, 196: 497-504