

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 16 日現在

機関番号：63905
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790282
 研究課題名（和文）末梢組織での糖代謝調節を促進するレプチンの視床下部における作用機序の解明
 研究課題名（英文）Regulatory mechanism in hypothalamus to enhance glucose metabolism in peripheral tissues by leptin
 研究代表者
 戸田 知得（TODA CHITOKU）
 生理学研究所・発達生理学研究室・NIPS リサーチフェロー
 研究者番号：70571199

研究成果の概要（和文）: 我々は、レプチンが視床下部腹内側核のニューロンに作用して骨格筋および肝臓のインスリン感受性を亢進することを明らかにした。さらにそのメカニズムとして腹内側核ニューロンにおける MEK/ERK 経路および Jak/STAT3 経路がそれぞれ骨格筋および肝臓のインスリン感受性を亢進することを見いだした。特に骨格筋におけるレプチンの糖代謝亢進作用には視床下部弓状核に存在する POMC ニューロンが活性化され、その神経終末から放出される alpha-MSH が腹内側核に作用することが重要であることも明らかにした。

研究成果の概要（英文）: We found that leptin enhances insulin sensitivity in muscle and liver. MEK/ERK pathway and Jak/STAT3 pathway activated by leptin in the ventromedial hypothalamus (VMH) is required for the enhancement of insulin sensitivity in muscle and liver, respectively. After the activation of the VMH neuron by leptin, activation of POMC neuron in the arcuate nucleus in the hypothalamus and subsequent secretion of neuropeptide, alpha-MSH, toward VMH is important for the effect of leptin in muscle.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：レプチン、視床下部、腹内側核、インスリン感受性、肝臓、筋肉

1. 研究開始当初の背景

現在、メタボリックシンドロームなど代謝疾患が社会問題となっている。様々な研究が進む中で、中枢神経系がどのような調節作用を営んでいるかが重要な研究テーマの一つとなっている。脳は、全身のエネルギーバランスを感知・統合し、様々な末梢組織を制御することによって、代謝を調節する中枢器官である。近年、末梢組織から分泌されるレプチンやインスリンなどのホルモンが、視床下部を始めとする脳のニューロンに作用して、摂食、糖・脂質代謝、さらには骨代謝を調節することが明らかとなってきた。レプチンは脂肪細胞から分泌される 16kDa のホルモンであ

り、脳内のレプチン受容体に結合することで様々な生理作用をもたらす。すなわち、レプチンを末梢もしくは脳室内に投与すると摂食量が減少するとともに、エネルギー消費量が増加して体重が減少する。さらに、レプチンは末梢組織での糖代謝を亢進することも明らかとなった。しかし、その作用機構は不明であった。

2. 研究の目的

申請者らはレプチンが視床下部腹内側核のレプチン受容体に作用した後、弓状核の神経回路を利用して、糖代謝を調節していることを明らかにした（Toda et al, Diabetes 2009）。

本研究では、レプチンの作用を惹起する重要な視床下部神経核である腹内側核において、どのようなシグナル分子が末梢組織における糖代謝調節に重要であるかを明らかにする。

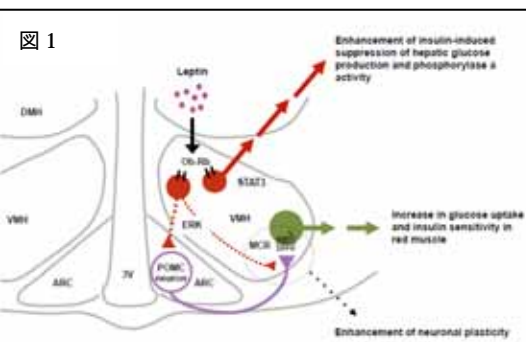
3. 研究の方法

レプチンをVMHまたは全身に投与したときにどのようなシグナル分子が末梢組織での糖代謝調節に重要であるかを、Jak/STAT 経路、PI3 kinase/Akt 経路またはMEK/ERK 経路の阻害剤をVMHに作用させることで明らかにする。また、より詳細に末梢組織での糖代謝の変化を観察するためにHyperinsulinemic euglycemic clamp 法を用いて実験を行う。Hyperinsulinemic euglycemic clamp 法とは肝臓や骨格筋におけるインスリン感受性および全身レベルの糖代謝を評価できる実験であり、肝臓からの糖放出および全身での糖の利用速度を計算できる。グルコスクランプ法を行うためには採血が必要であり、通常は尾静脈を切って採血する。しかし、レプチンの作用を正確に評価するためには、ストレスを最小限に軽減しなければならない。そこで、マウスに留置した頸動脈カテーテルから採血することで、マウスがストレスを感じない状態で測定出来る方法を立ち上げた。

4. 研究成果

我々は以下のことを明らかにした。(1)レプチンを視床下部腹内側核に直接投与すると骨格筋におけるインスリン感受性が亢進し、インスリンによるグルコースの取り込み促進作用を相乗的に増加する。(2)レプチンを腹内側核に投与すると肝臓におけるインスリン感受性も亢進し、インスリンによるグルコースの放出抑制作用が増加する。(3)レプチンは腹内側核においてJak/STAT3、PI3キナーゼ/Akt およびMEK/ERK を活性化する。(4)MEK inhibitor を腹内側核に投与すると、レプチンによる骨格筋でのインスリン感受性亢進作用を抑制する。しかし、肝臓におけるインスリン感受性亢進作用は変化しない。(5)STAT3 inhibitor を腹内側核に投与すると、レプチンによる肝臓でのインスリン感受性亢進作用を抑制する。しかし、骨格筋におけるインスリン感受性亢進作用は変化しない。(6)PI3キナーゼ inhibitor を腹内側核に投与してもレプチンの糖代謝調節作用は変化しない。(7)レプチンを腹腔内に投与した場合にも骨格筋および肝臓におけるインスリン感受性を亢進する。(8)両側の腹内側核にMEK inhibitor を投与すると、腹腔内にレプチンを投与したときの骨格筋におけるインスリン感受性の亢進作用が部分的に抑制される。一方で、肝臓におけるインスリン感受性の亢進作用は変化しない。(9)レプチンは腹内側

核ニューロンに作用した後、POMCニューロンを活性化し、その神経終末から放出されるalpha-MSHが腹内側核に作用することによって骨格筋におけるインスリン感受性を亢進する。一方で、肝臓におけるインスリン感受性は変化しない。(10)レプチンは腹内側核ニューロンにおいて神経可塑性に関与するタンパク質・Synapsinをリン酸化する。この作用はMEK/ERK経路を介する。これらの結果はレプチンが視床下部腹内側核に作用してMEK/ERK経路を介して骨格筋におけるインスリン感受性を亢進し、一方でJak/STAT3経路を介して肝臓のインスリン感受性を亢進すると考えられる。また骨格筋におけるインスリン感受性の亢進にはPOMCニューロンおよび腹内側核におけるalpha-MSHの作用が重要



である。また骨格筋におけるインスリン感受性の亢進には腹内側核ニューロンの神経可塑性が関与する可能性がある(図1)。(11)以上の結果をまとめ、アメリカの糖尿病専門雑誌Diabetesに報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

(1) Toda C, Shiuchi T, Kageyama H, Okamoto S, Coutinho EA, Sato T, Okamoto-Ogura Y, Yokota S, Takagi K, Tang L, Saito K, Shioda S, Minokoshi Y.

Extracellular Signal-Regulated Kinase in the Ventromedial Hypothalamus Mediates Leptin-Induced Glucose Uptake in Red-Type Skeletal Muscle.

Diabetes 査読有り 2013 印刷中

doi: 10.2337/db12-1629

(2) Minokoshi Y, Toda C, Okamoto S. Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle.

Indian J Endocrinol Metab 査読有り vol.16, 2012, S562-S568

doi: 10.4103/2230-8210.105573

[学会発表](計10件)

戸田 知得

レプチンは視床下部腹内側核において異なるシグナル伝達因子を介して骨格筋および肝臓のインスリン感受性を調節する

第154回日本獣医学会学術集会

2012年09月14日～2012年09月16日

岩手大学(岩手県)

戸田 知得

The ventromedial hypothalamus (VMH) regulates insulin sensitivity in muscle and liver through distinct-leptin signaling pathways
第9回インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム研究会

2012年07月08日～2012年07月09日

ハイアットリージェンシー東京(東京都)

戸田 知得

レプチンの骨格筋における糖代謝亢進作用のメカニズム視床下部-交感神経系の役割

第4回分子骨格筋代謝研究会

2012年06月16日

京都大学(京都府)

戸田 知得

レプチンは視床下部腹内側核において異なるシグナル伝達因子を介して骨格筋および肝臓のインスリン感受性を調節する

第76回日本生化学会 中部支部 例会・シンポジウム

2012年05月26日

生理学研究所(愛知県)

戸田 知得

レプチンは視床下部腹内側核の異なるシグナル伝達因子を介して骨格筋および肝臓のインスリン感受性を高める

第9回GPCR研究会

2012年05月10日～2012年05月11日

日本科学未来館(東京都)

戸田 知得

レプチンは視床下部腹内側核において異なるシグナル伝達因子を介して骨格筋および肝臓のインスリン感受性を調節する

第85回日本内分泌学会

2012年04月19日～2012年04月21日

名古屋国際会議場(愛知県)

戸田 知得

The ventromedial hypothalamus (VMH) regulates insulin sensitivity in muscle and liver through distinct-leptin signaling pathways

第89回日本生理学会

2012年3月29日～2012年3月31日

長野県松本文化会館(長野県)

戸田 知得

レプチンによる末梢組織での糖代謝調節に関わる視床下部腹内側核のシグナル伝達機構

第58回中部日本生理学会

2011年11月1日～2011年11月2日

福井県県民ホール(福井県)

戸田 知得

レプチンによる末梢組織での糖代謝調節に関わる視床下部腹内側核のシグナル伝達機構

第32回日本肥満学会

2011年9月23日～2011年9月24日

淡路夢舞台国際会議場(兵庫県淡路市)

戸田 知得

The ventromedial hypothalamus (VMH) regulates insulin sensitivity in muscle and liver through distinct-leptin signaling pathways

FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCES 2011

2011年8月14日～2011年8月19日

SNOWMASS VILLAGE, COLORADO, USA

[図書](計2件)

戸田 知得、箕越 靖彦

実験医学

中枢神経による代謝の制御(糖尿病学イラストレイテッド)

150-159頁、2012

戸田 知得、箕越 靖彦

最新医学社

レプチンとレプチン抵抗性(メタボリックシンドローム2(後篇)メタボリックシンドロームの基礎)--(成因と病態遺伝子・病態・標的分子の面から)

1369-1379頁、2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸田 知得(TODA CHITOKU)

生理学研究所・発達生理学研究系・NIPS
リサーチフェロー
研究者番号：70571199

(2)研究分担者

(3)連携研究者