

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860766

研究課題名(和文)ニューロメジンUのレプチン抵抗性における臨床的意義

研究課題名(英文)The role of neuromedin U in leptin resistance

研究代表者

青谷 大介 (Aotani, Daisuke)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80600494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、主に脳の視床下部に作用して強力に摂食を抑制するのみならずインスリン感受性の亢進により糖代謝を改善する。肥満ではレプチンの作用が減弱している「レプチン抵抗性」の状態にあり、肥満の主な病態のひとつとされているが、その詳細な機序については不明である。本研究により、神経ペプチドであるニューロメジンU(NMU)が、炎症シグナルを介して視床下部でのレプチン抵抗性や全身のインスリン抵抗性の発症や進展に関与している可能性が示唆された。これらの知見から、NMUの作用を阻害する物質は、肥満症、糖尿病、メタボリックシンドロームの新たな治療薬に結びつく可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Leptin is an adipocyte-derived hormone that regulates food intake, energy expenditures and glucose homeostasis. Leptin exerts its anorexic effect by acting on the hypothalamus. In most of obese individuals, high levels of circulating leptin fail to control their body weight, resulting in a state known as leptin resistance. However, the mechanism of leptin resistance remains well unknown. Neuromedin U (NMU) is a peptide that has been implicated in central energy homeostasis and a wide variety of physiological role, including smooth muscle contraction, stress response, and pro-inflammatory response. In the present study, we demonstrated that NMU is involved in diet-induced leptin resistance in the hypothalamus and systemic insulin resistance mainly via inflammatory signals. These results will yield new insights and potential targets for the treatment of obesity, diabetes and metabolic syndrome.

研究分野：内分泌学

キーワード：レプチン抵抗性 ニューロメジンU 肥満 炎症 インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

現在、先進国や発展途上国の多くで過食や運動不足により発症する肥満は増加の一途を辿っている。我が国においても特に40歳以上ではこの20年間で増加しており、20~60歳では男性の31.2%、女性の22.2%と非常に高率である。また肥満によって引き起こされる2型糖尿病、脂質異常症、高血圧、心血管疾患、脳血管疾患や一部のがんの増加による死亡率上昇や、医療費の増大は社会的な問題ともなっており、肥満の発症・進展に対する予防や治療の開発は急務となっている。

レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、主に脳の視床下部に存在する受容体に作用して強力に摂食を抑制するのみならず、エネルギー消費の亢進やインスリン感受性の亢進により糖代謝を改善する。肥満ではレプチンの作用が減弱している「レプチン抵抗性」の状態にあり、肥満の主な病態のひとつとされているが、その詳細な機序については不明である。ニューロメジンU (Neuromedin U:NMU) は、1985年に子宮筋収縮アッセイを用いてブタ脊髄より発見された神経ペプチドである。中枢性摂食抑制、エネルギーバランス調節、消化管機能制御、概日リズム調節、ストレス反応制御、向炎症などさまざまな作用を有しており、肥満の分子機構にも関与していると考えられている。しかしNMUの肥満とくにレプチン抵抗性における意義については詳細が不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生体におけるレプチン抵抗性の発症機序におけるNMUの意義を解明し、得られた知見に基づいて将来的には肥満症やメタボリックシンドロームの治療薬の創薬に繋げることにある。

3. 研究の方法

当研究室では以前、個体レベルにおけるレプチンの意義を明らかにするために、肝臓において特異的に発現するSAP (serum amyloid P

component) 遺伝子プロモーターの下流にマウスレプチン cDNA を連結した導入遺伝子を用いてレプチントランスジェニックマウス (以下 LepTg) を作製した。LepTg は、摂食量の低下、痩せ、良好な耐糖能を認める。このマウスに高脂肪食を与えると、早期より過食および急激な体重増加を認めることから、高脂肪食負荷 LepTg はレプチン抵抗性の優れたモデル動物と考えられる。本研究では、生体でのレプチン抵抗性におけるNMUの意義を明らかにするために、以下の実験を行った。

(1) LepTg とニューロメジンUノックアウトマウス (以下 NMU-KO) を掛け合わせて作製したマウス (以下 LepTg/NMU-KO) および LepTg に高脂肪食を与え、レプチン抵抗性に関する評価を行った。具体的には、体重、摂食量、エネルギー消費など肥満に関するパラメーターを測定し、比較検討した。

またトランスジェニックマウスを用いた実験は、マウスが生下時より高レプチン血症に晒されているという特殊な動物であるため、NMUのレプチン抵抗性状態における意義をより生理的な状態で検討する目的でトランスジェニックマウスを用いない以下の実験も行った。

(2) NMU-KO および野生型 (WT) マウスに高脂肪食を長期間 (25~30週間) 負荷し、レプチン抵抗性つまりレプチン投与による効果の違いについて比較検討した。またインスリン抵抗性および糖代謝についても検討した。

4. 研究成果

(1) LepTg/NMU-KO は LepTg に比較して、高脂肪食負荷時の摂食量、体重増加、体脂肪重量増加が抑制されていた。またエネルギー消費の亢進も認められた。つまりNMUの機能が失われる事で、レプチン抵抗性が軽減する事が個体レベルで示された。中枢神経での炎症シグナルの亢進が、レプチン抵抗性を惹起する一因である事がこれまでに報告されている。またNMUは摂食抑制ペプチドとしての作用の

みならず、炎症シグナルを伝達するメディエーターとしての機能を有することも知られている。これらのことから、高脂肪食負荷 LepTg/NMU-KO の視床下部における炎症シグナルについて検討した。その結果、高脂肪食負荷 LepTg/NMU-KO では、視床下部における炎症関連遺伝子 (Interleukin-6:IL-6, Interleukin-1b:IL-1b, Tumor necrosis factor alpha:TNF- α , Monocyte chemoattractant protein-1:MCP-1)の発現が一部低下していた。NMU の機能喪失によって中枢神経とくに摂食中枢である視床下部において炎症シグナルが低下していることが、レプチン抵抗性の軽減に寄与している可能性が示唆された。

(2)NMU-KO および野生型(WT)に高脂肪食を30週間負荷した。視床下部での炎症関連遺伝子の発現は NMU-KO で一部低下を認めた。レプチンの末梢投与により、視床下部においてレプチンシグナルを反映する Signal Transducer and Activator of Transcription 3(STAT3)のリン酸化反応が NMU-KO では低下していることが、ウェスタンブロッティングを用いた検討により明らかとなった。またレプチン投与により、NMU-KO では WT よりも有意に摂食量や体重が抑制された。これらの結果から、NMU の機能が失われる事によって、中枢神経での炎症シグナルが低下し、高脂肪食によって起こるレプチン抵抗性が軽減している可能性が示された。レプチンにはインスリン感受性亢進による糖代謝改善作用があり、レプチン抵抗性はインスリン抵抗性とも密接に関連している。そこで糖負荷試験やインスリン負荷試験にて耐糖能を評価した。その結果、WT では高脂肪食負荷によってインスリン抵抗性および糖代謝の悪化が認められたが、NMU-KO では改善しており、レプチン抵抗性の軽減とともにインスリン感受性および糖代謝が改善していることが分かった。インスリン標的臓器である脂肪組織や肝臓

での炎症シグナルについて検討した。脂肪組織においては、IL-6、IL-1 などの炎症関連遺伝子の発現低下、マクロファージのマーカーである F4/80 陽性細胞の細胞数の低下が認められた。また肝臓においても、IL-6、IL-1、MCP-1、TNF などの炎症関連遺伝子の発現低下が認められた。

この2年間で、NMU が炎症シグナルの促進を介して視床下部におけるレプチン抵抗性さらには脂肪組織や肝臓においても炎症シグナルを介したインスリン抵抗性に深く関与している事を明らかにした。今後の展開として、NMU シグナルに関連したどのような分子がどのようなメカニズムによって炎症シグナルの異常を惹起し、肥満の病態形成や悪化に関与しているのかを同定すること、またこれらの組織特異性について詳細な検討を行う。更にはNMUの発現やNMUの下流シグナルに作用して、その機能変化や破綻を阻止し得る因子や物質を探索し、肥満症やメタボリックシンドロームの治療薬として創薬に繋がっていきたいと考えている。

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)

[学会発表](計 2件)

1. 青谷大介、ニューロメジンUのインスリン抵抗性における意義、第34回日本肥満学会年次学術集会、2013年10月11-12日、東京
2. Aotani D, The role of neuromedin U in glucose homeostasis, Obesity week 2013, November 11-16, 2013 Atlanta, USA

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称： 京都大学病院・臨床研究総合センター・准教授
発明者： 研究者番：70362514
権利者：
種類： 阿部 恵(Abe Megumi)
番号： 京都大学病院・臨床研究総合センター・助教
出願年月日： 研究者番：20568688
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称： 日下部 徹(Kusakabe Toru)
発明者： 京都大学・大学院医学研究科・内分泌代謝内
権利者： 科・助教
種類： 研究者番号：60452356
番号： 片岡 祥子(Kataoka Sachiko)
出願年月日： 京都大学・大学院医学研究科・内分泌代謝内
取得年月日： 科・大学院生
国内外の別： 酒井 建(Sakai Takeru)
京都大学・大学院医学研究科・内分泌代謝内
科・大学院生

[その他]

ホームページ等

海老原 千尋(Ebihara Chihiro)
京都大学・大学院医学研究科・内分泌代謝内
科・大学院生

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青谷 大介(Aotani Daisuke)
京都大学大学院医学研究科・特定助教

研究者番号：80600494

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

海老原 健(Ebihara Ken)