

巻頭言

The Brain-Adipose Axis(脳 脂肪細胞系)と肥満

群馬大学大学院病態制御内科学

森 昌朋

摂食作用は中枢神経系によりコントロールされており、特にその摂食中枢として脳視床下部が重要な役割を担っています。視床下部には多くの神経核がありますが、なかでも腹内側核、室傍核、弓状核、背内側核、視交叉上核、外側野が摂食調節に関係があることが知られています。摂食に関係する神経物質としてNoradrenalineとSerotoninが知られていましたが、近年、視床下部神経核で作用する新たな分子が発見されてきており、それらは摂食抑制性に作用するものと促進性に作用するものにわかれます。

さらに、末梢の脂肪細胞は脂肪を蓄積するだけでなく、脳視床下部に作用する種々の摂食調節関連の分子を合成分泌する内分泌細胞であることがわかってきました。また興味あることに、視床下部で認められた摂食関連の分子ないしはその受容体が末梢の脂肪細胞にも局在しています。

The Brain-Adipose Axisとは？

上述の成績は脳視床下部と脂肪細胞は密接な関連を構築していることを示しています。私たちは、(1)視床下部の摂食調節にかかわる分子が存在し、(2)その分子ないしは受容体が脳視床下部と脂肪細胞に発現しており、(3)それが血中に存在し(分泌分子である)、(4)脂肪細胞の増殖を制御して、摂食と脂肪細胞機能を調節している系をThe Brain-Adipose Axisとして捉えています。この系の破綻が、過食と肥満を呈し、Metabolic syndromeを惹起することになります。

この概念の基本として1991年Roncariが提唱したThe hypothalamus and adipose tissue massや1999年Barbが提唱したThe brain-pituitary-adipocyte axisがあります。

The Brain-Adipose Axisにかかわる分子例

The Brain-Adipose Axisとして作用する摂食調節分子の例を表にまとめました。紙面の関係で、ここでは α -MSHとLeptinについて概説するに留めます。

1. α -MSH

POMCからprocessingを受けて生ずる α -MSHは皮膚に存在するMC(melanocortin)1-R(receptor)を介して色素沈着を促します。一方、視床下部弓状核のPOMC含有神経細胞はLeptinの刺激により活性化され、POMC由来 α -MSHは食欲抑制性に作用することがPOMC欠損マウス並びに視床下部のPOMC過剰発現マウスの成績からも明瞭になり、 α -MSHまたはそのanalogの末梢投与において食欲抑制作用が認められます。MC-Rは5種類ありますが、 α -MSHの作用は主として視床下部に広範囲に存在するMC4-Rを介して行われ、視床下部外側野に存在するorexinやMCH発現を抑制します。事実、MC4-R欠損マウスや、MC4-R遺伝子変異を有する人では肥満を示すことが知られています。MC3-RはMC4-Rと相加的に作用

表 The Brain-Adipose Axisにかかわる主たる活性分子

	摂食	血中	脂細胞細胞 増殖	視床下部 局在	脂肪細胞 局在	特記すべき脂肪 細胞機能
1. CRH		+		+	+	脂肪細胞11
				CRH-R1/2	CRH-R1/2	-HSD-1
2. Stresscopin		?	?	+	+	脂肪細胞11
				CRH-R2	CRH-R2	-HSD-1 ?
3. -MSH		+		+	+	Leptin
				MC3/4-R	MC1/2/5-R	
4. Leptin		+			+	Insulin感受性
				Ob-Rb	Ob-Rb	
5. TNF-		+		+	+	Insulin感受性
				TNFR-1/2	TNFR-1/2	
6. IL-6		+		+	+	脂肪細胞分化
				IL-6-R	IL-6-R	
7. Adiponectin	?	+		?	+	抗動脈効果
					AdipoR1/2	Insulin感受性
8. Resistin	?	+		+	+	Insulin感受性
9. GLP-1		+		+		Insulinと独立
				GLP-1-R	TPRA40?	した血糖改善
10. Insulin		+		+		脂肪細胞増殖
				Insulin-R	Insulin-R	
11. Agouti AGRP		+		+	+	Leptin
				MC3/4-R	MC1/2/5-R	
12. MCH		+		+	+	Leptin
				MCH-R1	MCH-R1	
13. Ghrelin		+		+	+	脂肪細胞増殖
				GHS-R	GHS-R	?
14. NPY		+		+	+	Leptin
				NPY-1/5R	NPY-1/5R	
15. Orexin		+		+	+	Leptin
				OX-1/2R	OX-1/2R	

: 抑制, + : 促進, + : 局在または発現あり, R : receptor,
 CRH : corticotropin-releasing hormone, MSH : melanocyte-stimulating hormone, TNF : tumor necrosis factor, AGRP : Agouti-related peptide, GLP : Glucagon-like peptide, MCH : melanin-concentrating hormone, NPY : neuropeptide Y, MC : melanocortin, GHS : GH secretagogou, OX : orexin, AdipoR : adiponectin receptor, HSD : hydroxysteroid dehydrogenase.

します。-MSHはヒト血中に存在し、その濃度は女性の肥満者においては正常対象者と比較して差はないようですが、男性の肥満者では増加しており、BMIの上昇と正の相関を示します。またMC1/2/5-Rが脂肪細胞に発現しており、-MSHは主としてMC5-Rを介して脂肪細胞cAMP上昇を促し、Leptin発現とその分泌を抑制します。

2 . Leptin

*ob/ob*マウスからcloningされたLeptinは脂肪細胞で合成・分泌され、血中のLeptinは脳血液関門を通して脳視床下部の弓状核に局在する受容体(Ob-Rb)に結合して強力な食欲抑制作用を発揮します。弓状核神経細胞においてOb-Rbは食欲促進性のNPYと食欲抑制性のPOMCと共存しており、NPY発現を抑制し、POMC発現を促進します。しかし、肥満者では血中Leptin濃度は上昇しているにもかかわらず摂食量は低下せず、Leptin抵抗性となって

います。この抵抗性の機序としてOb-Rb刺激後の下流に存在する細胞内刺激伝達経路のSTAT-3燐酸化障害やSOCS-3発現亢進の関与が示唆されていますが、その本態は不明のままです。一方、末梢血中のLeptinがその摂食抑制作用を発揮するには脳血液関門を通過して脳視床下部に到達する必要がありますが、Leptin抵抗性のある肥満者においては、Leptinの脳脊髄液への移行が障害されており、その作用障害の一部に高中性脂肪血症の存在が指摘されています。また、Ob-Rbは脂肪細胞にも発現しており、Leptinは脂肪細胞に対してその細胞増殖抑制、脂肪分解抑制、Insulin感受性亢進性に作用します。

まとめ

脳視床下部と脂肪細胞は摂食調節にかかわる分子を中心に密接に関連しており、今後、The Brain-Adipose Axisにかかわる分子の探索がさらに加速され、肥満症に対する創薬の展開が図れることが期待されています。