

トピックス

レプチン依存性JAK/STAT経路を介したAMPKの活性化

長崎大学医学部第一内科

魚谷 茂雄, 安部 幸弘

県立長崎シーボルト大学看護栄養学部

山口 義彦

はじめに

AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK)は, セリン/スレオニンキナーゼに属し細胞内のエネルギーセンサーとして働きエネルギーバランスを調整している.

AMPKは細胞内AMP:ATP比の上昇に反応して活性化される. 活性化されたAMPKは, その下流の基質をリン酸化し, 脂肪酸酸化や糖取り込みなどを促進する.

最近, マウス骨格筋でレプチンが, AMPKを介して脂肪酸酸化を亢進することが報告された. このAMPKの活性化は, レプチンの直接作用と視床下部を介した間接作用があることも明らかにされた. このうち, レプチン刺激後, 短時間で活性化されるAMPKはレプチンの末梢組織への直接作用であることが示された¹⁾.

しかし, レプチン受容体シグナルからAMPKの活性化につながる経路に関する詳細は現在のところ不明である. 本研究では, レプチン依存性JAK/STAT経路とAMPKの活性化の関連を検討した.

方法

培養肝細胞癌株Huh7に, Short form leptin receptor(OBRa), Long

form leptin receptor(OBRb), JAK2などの発現ベクターを, 一過性過剰発現させ10nMのレプチンで15分間刺激した²⁾. 100 μ Mオリゴマイシン刺激を陽

性コントロールとした.

その細胞上清に対しanti-phospho-JAK2, -STAT3, -AMPK, anti-JAK2, -STAT3, -AMPK抗体を一次抗体としてウェスタンブロッティングを行った.

結果

レプチン刺激によりOBRb過剰発現細胞ではJAK2, STAT3とともにAMPKのリン酸化が認められた. JAK2のみリン酸化されるOBRa³⁾においてもAMPKのリン酸化が認められた(図1).

レプチン刺激によるOBRbの1138番目のチロシン残基のリン酸化は, その後のSTAT3のリン酸化に必須である.

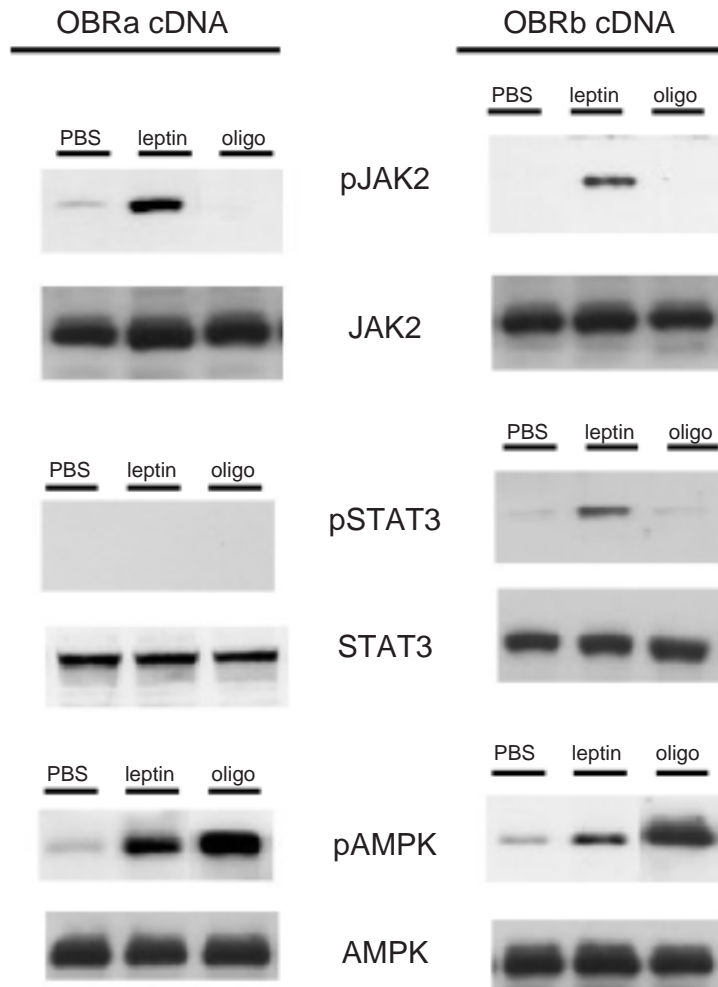


図1 レプチンによるAMPKのリン酸化

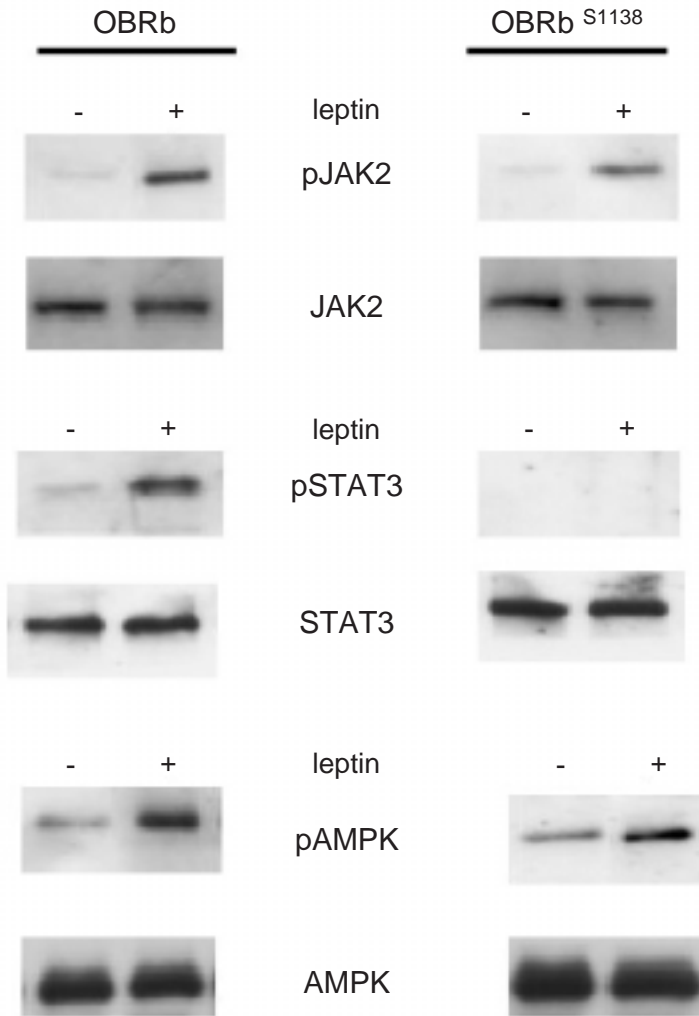


図2 変異体でのAMPKのリン酸化

文献

- 1) Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, et al. : Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature 2002, 415 : 339-343.
- 2) Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, et al. : Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. J Biol Chem 1997, 272 : 32686-32695.
- 3) Ishida-Takahashi R, Uotani S, Abe T, et al. : Rapid inhibition of leptin signaling by glucocorticoids *in vitro* and *in vivo*. J Biol Chem 2004, 279 : 19658-19664.
- 4) Uotani S, Bjorbaek C, Tornøe J, et al. : Functional properties of leptin receptor isoforms : internalization and degradation of leptin and ligand-induced receptor down-regulation. Diabetes 1998, 48 : 279-286.

このチロシンの変異体OBRb^{S1138}の過剰発現細胞でもAMPKのリン酸化が認められた(図2)。

考察

レプチン刺激によりOBRa, OBRbの両アイソフォームでAMPKがリン酸化されることが示された。OBRaは生理的な機能が不明で血液脳関門でのレプチンの輸送, レプチンの細胞内への取り込み, その後の分解に関与することが推測されている⁴⁾。

今回の結果はOBRaがAMPKを介した細胞内シグナル伝達に関与している可能性を示唆するものである。今後さらに生体内でのOBRaの機能を明らかにするにはdb/dbマウスの組織を用いたex vivoでの検討が必要と思われる。

OBRaでの結果とSTAT3のリン酸化能を欠損させたOBRb変異体での結果から, 少なくともレプチン刺激によるAMPKの活性化には, STAT3のリン酸化は必須でなく, JAK2の活性化が重要な役割をはたすことが示唆された。

トピックス

日本肥満学会主催 第2回肥満症サマーセミナー 特集 その2

ワークショップ 肥満症Q & A <その2>

*前号(Vol.11, No.1)に引き続き、今号でも第2回肥満症サマーセミナーワークショップ「肥満症Q&A」から興味深い討論を取り上げ、掲載いたします。

司会：本田 佳子(女子栄養大学栄養学部)

コメンテーター：石川 勝憲(市立伊丹病院)

大関 武彦(浜松医科大学小児科)

白井 厚治(東邦大学医学部臨床検査医学)

中村 正(大阪大学分子制御内科学)

宮崎 滋(東京通信病院内科)

勝川 史憲(慶應大学スポーツ医学研究センター)

Q11：小児の肥満の診断基準について教えてください。また治療法についてもお示しください。

本田 小児期でのご質問ですが、成長過程での特質も含めて、大関先生、お願いいたします。

大関 日本で使用されています小児の肥満の診断基準には、標準体重に対する過体重度(肥満度)、BMI、脂肪の量および分布があります。

肥満度とは標準体重に対して何%体重が増えているかということで、幼児期では+15%、小児期では+20%以上

を一応の目安にします。

BMIは成人の場合では、肥満の基準を決める中心的な要素になっていますが、小児の場合は年齢によってその値が非常に変わりますので、そのまま使うわけにはいきません。そこで、BMIのパーセンタイル(percentile)値を基準にして評価することになっています。脂肪の量、分布はCTで測定したり、腹囲で測ったりして調べます。

治療法は、幼児期、小児期、思春期のそれぞれの年齢に応じて特質がありますので、それを一括して同じ治療法で行うのは大変難しいことです。それぞれの年齢に応じた対応を考えることが大切であるということと、小児の場合は家族、学校の先生方のような周囲の方々の協力、サポートが非常に重要になるという2点を治療の際にはお考えいただきたいと思っています。