

トピックス

## レプチンの体脂肪減少効果にUCP1は貢献しているのか？

岡松 優子\*, 齊藤 昌之\*

\*北海道大学大学院獣医学研究科生化学教室

### 1. はじめに

褐色脂肪のミトコンドリア特異的に存在する脱共役タンパク質(UCP)1は、交感神経活動の亢進などにより活性化し、酸化リン酸化を脱共役してそのエネルギーを熱に変換する<sup>1)</sup>。熱産生分子としてのUCP1の重要性は、寒冷時の体温調節に必須である<sup>2)</sup>ことから明らかであるが、熱産生の基質は主に脂肪酸であるため、脂肪エネルギー消費分子としての役割も想定されている。実際、我々はUCP1が $\beta_3$ アドレナリン受容体( $\beta_3$ AR)作動薬の体脂肪減少作用に必須であることを証明した<sup>3)</sup>。

体脂肪を減少させる代表的な内因性因子はレプチンであるが、この効果はエネルギー摂取を抑制すると同時に消費を増加させるためであるといわれている。確かに、レプチンを投与すると褐色脂肪の交感神経活動が亢進しUCP1発現が増加することが知られている<sup>4, 5)</sup>。しかし、この褐色脂肪・UCP1の活性化が動物丸ごとのエネルギー消費や体脂肪分解にどの程度貢献しているのかについては、意外なことに定量的な検討がなされておらず不明のままである。

我々はこの問題について、UCP1欠損マウスを用いて詳細に解析した。なお、本マウスは寒冷不耐性であり $\beta_3$ AR作動薬を投与してもほとんど酸

素消費が増えないので、褐色脂肪での熱産生・エネルギー消費機能が欠落しているモデルである。

### 2. レプチンとUCP1依存的エネルギー消費

最初に、レプチンにエネルギー消費亢進作用があるのか否かについて明らかにするために、野生型およびUCP1欠損マウスにレプチンを単回投与して酸素消費量を測定した。レプチンを投与すると、何れの遺伝子型マウスにおいても摂食量は半分程度に減少したが、酸素消費量は、少なくとも投与から10時間後まで全く変化しなかった。

次に、慢性効果を調べるために、レプチンを発現するアデノウイルスを投与し、高レプチン血症( $\sim 18\text{ng/ml}$ )を誘導してその後毎日酸素消費量を測定した。なお、ウイルス投与当日から摂食量は半減したので、その影響を除くためにpair-feedingにより全ての群で摂食量を一致させた。

慢性的な高レプチン血症を誘導すると、野生型マウスでは対照群(LacZ発現アデノウイルス投与)に比べて酸素消費量が有意に高くなっていた(+20%)が、UCP1欠損マウスでは対照群との間に差は認められなかった(図A)。8日後に肩甲間褐色脂肪を調べると、野生型マウスのレプチン群では中性脂肪含量の減少を伴う組織重量

の減少、UCP1発現の増加が認められた(図B)。

これらの変化は、UCP1欠損マウスでは認められなかったので、慢性的なレプチン刺激によってUCP1が活性化され褐色脂肪細胞内の中性脂肪が酸化分解されたといえる。

### 3. レプチンの体脂肪減少効果とUCP1

上記のように、レプチンがUCP1依存的にエネルギー消費を亢進させることが明らかになったが、それは体脂肪全体に対してどの程度寄与しているのであろうか。

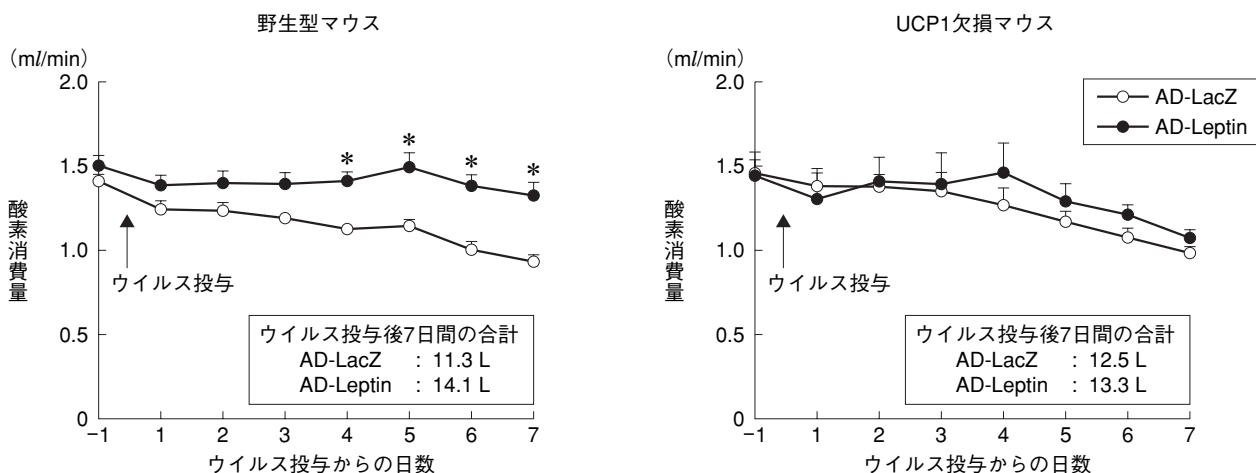
ウイルス投与8日後に白色脂肪組織の重量を調べたところ、野生型マウスの腸間膜脂肪では高レプチン血症によって対照群よりも有意に減少していた(図C)。同様の減少傾向がUCP1欠損マウスでも認められたが、有意ではなかった。生殖器周囲や鼠径部の脂肪組織でも同様の高レプチン血症による組織重量の減少効果がみられるものの、統計的有意レベルには達しなかった。これらをまとめた脂肪組織の総重量で見ると、高レプチン血症による減少は野生型マウスでは30%、UCP1欠損マウスでは19%となった。

これらの結果は、レプチンによるエネルギー消費の増加が、体脂肪量の減少にある程度寄与しており、その一部はUCP1に依存したものであることを示唆している。しかし、これらの変化はいずれも有意なレベルに達していないので、あったとしてもその寄与は摂食量の減少効果(-50%)に比べて少ないと結論できる。

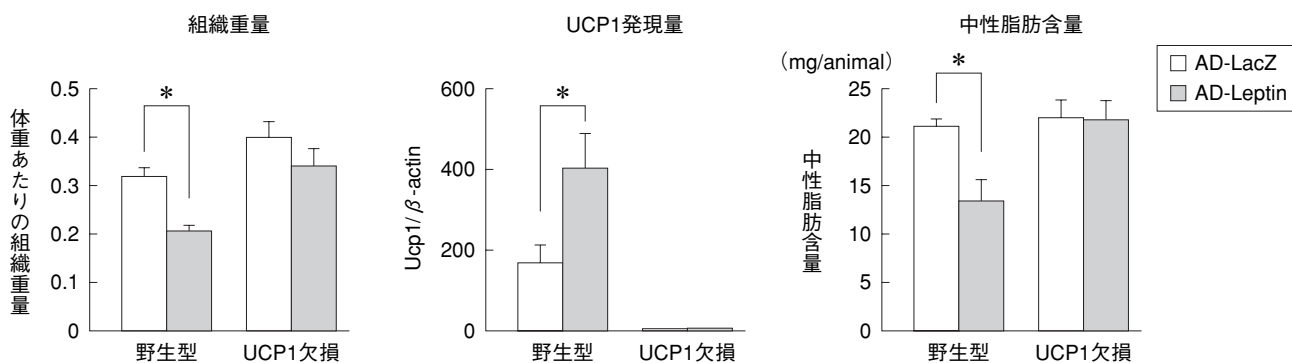
### 4. おわりに

このようにレプチンはUCP1依存的にエネルギー消費を亢進させるが、体

A 酸素消費量



B 褐色脂肪組織の変化



C 白色脂肪組織重量

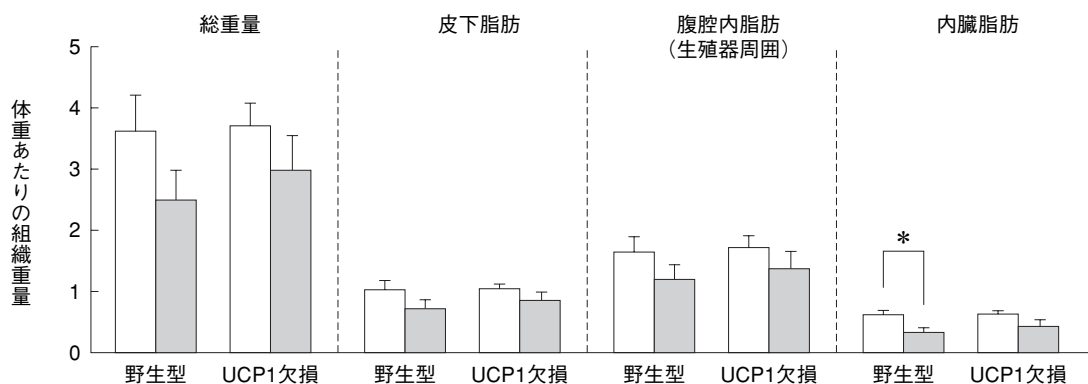


図 UCP1欠損マウスへのレプチンの慢性効果

レプチンの慢性効果を調べるため、レプチンを発現するアデノウイルス(AD-Leptin,  $4.0 \times 10^8$  pfu/mouse)を投与し、持続的な高レプチン血症を誘導した。レプチンの摂食抑制作用の影響を除くため、pair-feedingにより、全ての群で摂食量を一致させ、酸素消費量を測定した(A)。また、ウイルス投与8日後の褐色脂肪の変化(組織重量、UCP1遺伝子発現および組織内中性脂肪含量:B)と、白色脂肪組織重量(C)を調べた。

脂肪減少への寄与は摂食抑制に比べて少ない。これは、 $\beta_3$ AR作動薬が摂食量にはほとんど影響せずにUCP1依存のエネルギー消費を約50%亢進させて体脂肪を減少させる効果を示すのと対照的である。

従来、体脂肪が減少するような条件において褐色脂肪のUCP1遺伝子発現が増加するという観察に基づいて、これによるエネルギー消費亢進が体脂肪減少に寄与したといわれることが多い。しかし、本稿で紹介したように、必ずしも両者に因果関係があるとは限

らないので、より定量的な検討を加えることが求められる。

#### 文 献

- 1) Cannon B, Nedergaard J : Brown adipose tissue : function and physiological significance. *Physiol Rev* 2003, **84** : 277-359.
- 2) Enerback S, Jacocsson A, Simpson EM, et al. : Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997, **387** : 90-94.
- 3) Inokuma KI, Okamatsu-Ogura Y, Omachi A, et al. : Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) for anti-obesity effect of  $\beta_3$ -adrenergic stimulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* In press 2006.
- 4) Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, et al. : Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997, **273** : E226-E230.
- 5) Commins SP, Watson PM, Padgett MA, et al. : Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin. *Endocrinology* 1999, **140** : 292-300.

\*本論文の内容は2005年度日本肥満学会若手研究奨励賞(YIA)の受賞対象となったものである

## 第14回 西日本肥満研究会のご案内

日 時：2006年7月8日(土), 9日(日)

会 場：萃香園ホテル

〒830-0013 福岡県久留米市櫛原町87番地

TEL : 0942-35-5351 FAX : 0942-35-5356

会 長：久留米大学医学部内分泌代謝内科 山田研太郎

参加費：3,000円

問い合わせ先：〒830-0011 福岡県久留米市旭町67番地

久留米大学医学部内分泌代謝内科

TEL : 0942-35-3311(内線3758) ダイヤルイン : 0942-31-7563

FAX : 0942-35-8943

担当/今村洋一(E-mail : yoichi@med.kurume-u.ac.jp)