

トピックス

脱共役タンパク質UCP1によるレプチン感受性の調節

岡松 優子*¹, 齊藤 昌之*²

*¹北海道大学大学院獣医学研究科

*²天使大学大学院看護栄養学研究科

はじめに

褐色脂肪のミトコンドリア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特異的な分子である¹⁾。UCP1による熱産生が個体レベルでのエネルギー消費や体脂肪量の調節に関与していることは、多くの事例で証明されている。例えば、 β_3 受容体作動薬は、エネルギー消費を増やし体脂肪を減らす。このような効果はUCP1欠損マウスではほぼ消失する²⁾。また、代表的な抗肥満分子であるレプチンは、強い摂食抑制作用に加えて、交感神経—褐色脂肪・UCP1経路を活性化し、エネルギー消費を亢進させる作用もあわせ持っている³⁾。このように、UCP1がエネルギー消費分子として機能していることはよく知られているが、最近、UCP1がレプチン感受性を変えることによって摂食量の調節にも関与するという興味深い可能性が示された⁴⁾。以下、レプチンの摂食抑制作用とUCP1の関係についての我々の知見を紹介する。

野生型およびUCP1欠損マウスにおけるレプチンの摂食抑制作用

レプチンの摂食抑制作用にUCP1が関与するか否かを調べるために、最初に、野生型マウスとUCP1欠損マウスにレプチンを単回投与して摂食量を測定した。いずれの遺伝子型マウスにおいても、レプチン投与により投与後3時間の摂食量が有意に減少したが、両マウスの間に違いは認められなかった(図1A)。しかし、レプチンを1日2

回、3日間、皮下に反復投与し、日々の摂食量を測定したところ、いずれの遺伝子型マウスにおいても1日目から摂食量が有意に減少したが、レプチンの作用は野生型マウスに比べ、UCP1欠損マウスで弱い傾向が認められ、2日目には有意な違いとなった(図1B)。アデノウイルスベクターを用いて慢性的な高レプチン血症を誘導しても、同様の傾向が認められる³⁾。このように、レプチンを慢性的に作用させると、UCP1依存的にレプチンの摂食抑制効果(感受性)が強まることが明らかとなった。

β_3 受容体作動薬によるUCP1発現の増加とレプチン感受性

レプチンを慢性的に作用させると、褐色脂肪でのUCP1発現量が増加し、通常、発現の認められない白色脂肪において異所性のUCP1発現が誘導される³⁾。そこで、これらの変化によりレ

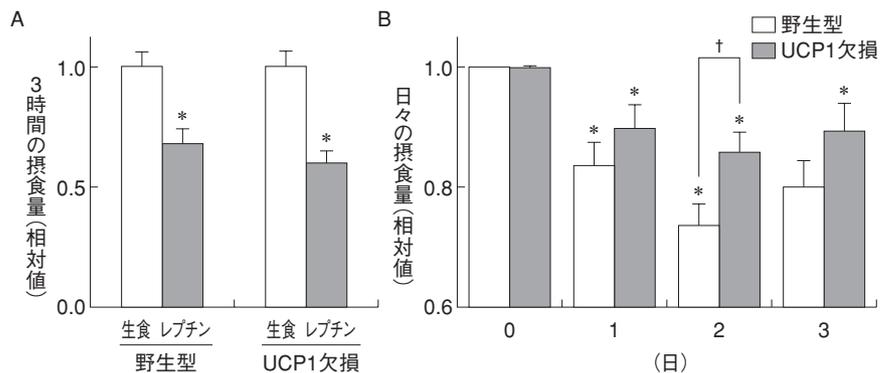


図1 野生型およびUCP1欠損マウスにおけるレプチンの摂食抑制作用 (A)野生型およびUCP1欠損マウスを24時間絶食させ、生食またはレプチン(5mg/kg,i.p)を投与した。投与後3時間の摂食量を測定した。*は同じ遺伝子型マウスの生食群との差が $p<0.05$ を示す。(B)野生型およびUCP1欠損マウスにレプチン(1mg/kg,s.c.,1日2回)を3日間反復投与し、日々の摂食量を測定した。*は同じ遺伝子型マウスのDay0との差が $p<0.05$ を示す、†は野生型とUCP1欠損マウスとの差が $p<0.05$ を示す。

Ectopic Expression of UCP1 in WAT Enhances Leptin Sensitivity

Yuko OKAMATSU*¹, Masayuki SAITO*²

*¹ Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

*² Department of Nutrition, School of Nursing and Nutrition, Tenshi College

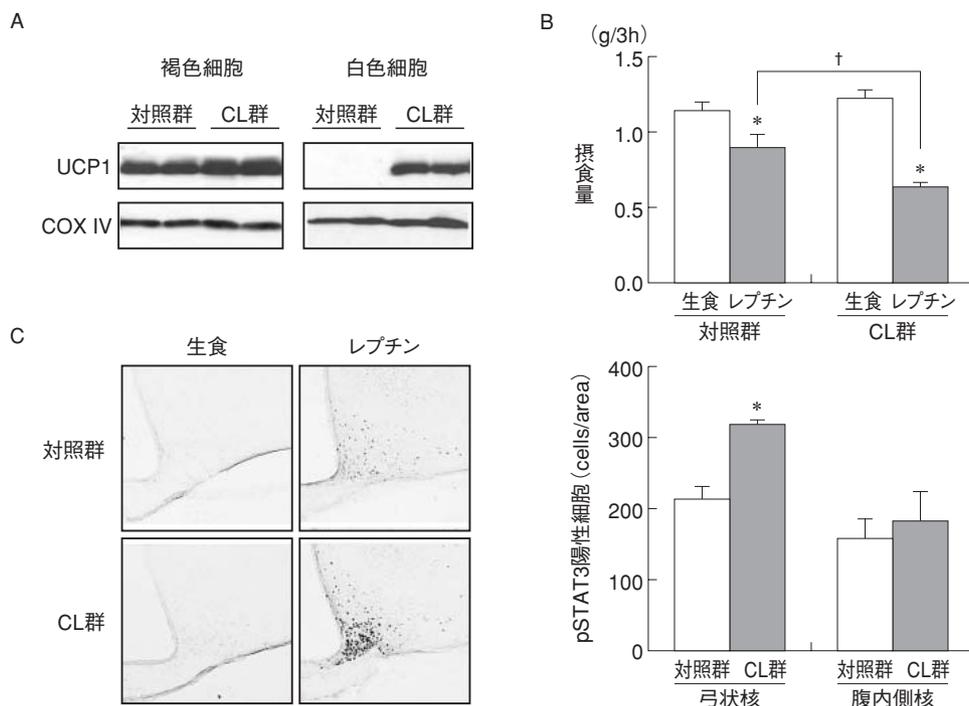


図2 3日間の β_3 アゴニスト投与によるUCP1発現量とレプチン感受性の変化
 野生型マウスにCL316,243 (CL: 0.1mg/kg,s.c., 1日1回)を3日間反復投与した (CL群). 対照群は生食を投与した. (A)投与開始から4日後の褐色脂肪, 単径部白色脂肪におけるUCP1蛋白を示す. (B)CL投与開始3日後から24時間絶食させた後, 生食またはレプチン (5mg/kg,i.p.)を投与し, 3時間の摂取量を測定した. *は生食群との差が $p < 0.05$ を, †は対照群のレプチン投与との差が $p < 0.05$ を示す. (C)生食またはレプチン (5mg/kg,i.p.)を投与し, 30分後に環流固定を行い脳を採取した. 視床下部におけるリン酸化STAT3を免疫染色により検出した. レプチン投与群の弓状核と腹内側核におけるpSTAT3陽性細胞数を定量化した. *は対照群との差が $p < 0.05$ を示す.

レプチン感受性が増強するのかを明らかにするために, 同様のUCP1発現誘導を引き起こすことが知られているアドレナリン β_3 受容体作動薬CL316,243 (CL)を慢性投与し, レプチンの効果を検討することにした. 野生型マウスにCLを3日間投与すると (CL群), 図2Aに示すように, 褐色脂肪ではUCP1発現量がやや増加し, 通常, UCP1を発現していない単径部白色脂肪には異所性の発現が確認できた. これらのマウスに生食を投与した場合の摂取量は, 対照群とCL群の間で違いは認められなかった. しかし, レプチンを投与すると, いずれの群においても摂取量が減少したが, その程度は対照群に比べCL群でより強かった (図2B). なお, 野生型マウスにCLを長期

間投与すると, UCP1発現量の増加だけでなく, UCP1の活性化により体脂肪量が減少するので²⁾, この体脂肪の減少がレプチン感受性を高めたとも考えられる. この可能性を除外するために, 本実験ではCLの投与期間は3日間とごく短期間とした. 実際, CL群と対照群との間で, 体重 (対照群: 25.0 ± 0.42 g, CL群: 25.5 ± 0.63 g)や脂肪組織重量 (単径部と生殖器周囲脂肪組織の合計, 対照群: 739 ± 147 mg, CL群: 719 ± 127 mg)に違いは認められなかった. さらに, このようなCL投与によるレプチン感受性の変化は, UCP1欠損マウスでは認められないことも明らかになった. したがって, UCP1発現量の増加がレプチン感受性の増強に関与

すると結論できる. レプチンは, 視床下部の弓状核に作用して摂食抑制作用を示すことが知られている. レプチンの主要なシグナル伝達経路としてJAK2-STAT3経路が知られているので, 視床下部におけるリン酸化STAT3 (活性型STAT3)を免疫組織染色法により検出して感受性の変化を検討した (図2C). 対照群, CL群いずれのマウスにおいても, 生食を投与してもリン酸化STAT3はほとんど検出されなかった. レプチンを投与するといずれの群においてもリン酸化STAT3が検出されたが, そのレベルは対照群に比べCL群で増強していた. 弓状核と腹内側核におけるリン酸化STAT3陽性細胞数を定量化すると, 弓状核では対照群に比べCL群で有意

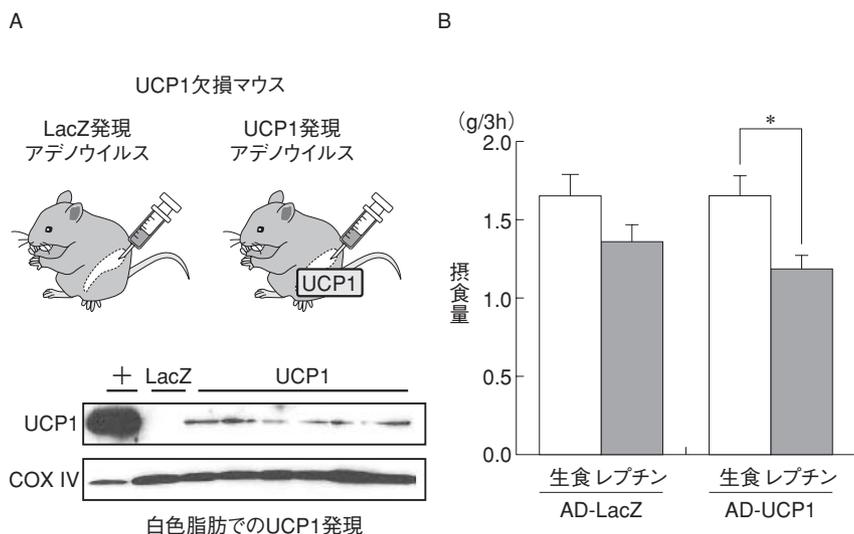


図3 白色脂肪でのUCP1発現とレプチン感受性

UCP1欠損マウスの単徑部白色脂肪組織にUCP1発現アデノウイルス(2.0×10^9 pfu/mouse)を組織内注射し、UCP1の発現を誘導した。対照群のマウスにはLacZ発現ウイルス(2.0×10^9 pfu/mouse)を組織内注射した。(A)ウイルス注射3日後の単徑部白色脂肪におけるUCP1蛋白を示す。(B)ウイルス注射2日後から24時間絶食させた後、ウイルス注射3日後に生食またはレプチン(5mg/kg,i.p)を投与した。投与後3時間の摂食量を測定した。*は同じウイルスを注射した生食群との差が $p < 0.05$ を示す。

に増加していたが、腹内側核では両群に違いは認められなかった。このように、CL投与によるレプチン感受性の増強は中枢、特に弓状核レベルで起こっていることが確認された。

白色脂肪のUCP1発現とレプチン感受性

これらの結果から、レプチンやCLの反復投与により褐色脂肪でのUCP1発現量増加と白色脂肪での異所性発現が誘導されると、レプチン感受性が増強することが明らかとなった。レプチン単回投与による摂食抑制作用は、野生型マウスとUCP1欠損マウスの間で違いはないので(図1A)、白色脂肪にUCP1が異所性に発現することが重要であると思われる。この点を確定するために、UCP1欠損マウスの単徑部白

色脂肪組織に、UCP1を発現するアデノウイルスを直接注射し(AD-UCP1群)、LacZ発現ウイルスを注射した対照群(AD-LacZ群)と比較した。ウイルス投与3日後には、AD-UCP1群の単徑部白色脂肪で少ないながらもUCP1の発現が確認できた(図3A)。そこで、摂食量を調べたところ、生食投与では両群間に差は認められなかった。しかし、レプチンを投与すると、AD-UCP1群では有意に摂食量が減少したが、AD-LacZ群では有意な減少とはなかった(図3B)。この結果は、白色脂肪に異所性発現するUCP1がレプチン感受性の増強に寄与することを明快に示している。

おわりに

摂食調節のシグナル機序として、古

くから脂肪定常説や糖定常説などが提唱されており、レプチンやグルコース感受性神経などの発見により、その分子メカニズムが実証されてきた。しかし、体温を一定に保つために食べるとする温度定常説(thermostatic theory)については、いまだそのメカニズムは不明のままである。今回紹介したように、白色脂肪に異所性に発現するUCP1が、レプチンの摂食抑制作用(レプチン感受性)の調節に関与していることが明らかとなった。そのメカニズムとして求心性神経の関与などが想定されるが⁹⁾、いずれにせよ、UCP1が熱産生分子であることを考えあわせると、今回の結果は温度定常説の機構解明の手がかりとなる可能性があり、今後の展開が期待できる。

文献

- 1) Cannon B and Nedergaard J: Brown Adipose Tissue: Function and physiological Significance. *Physiol Rev* 2003, **84**: 277-359.
- 2) Inokuma KI, Okamatsu-Ogura Y, Omachi A, et al.: Indispensable role of mitochondrial uncoupling protein 1(UCP1) for anti-obesity effect of β_3 -adrenergic stimulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, **290** (5): E1014-E1021.
- 3) Okamatsu-Ogura Y, Uozumi A, Toda C, et al.: Uncoupling protein 1 contributes to fat-reducing effect of leptin. *Obes Res Clin. Prac* 2007, **1**: 233-241.
- 4) Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, et al.: Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: neuronal involvement in food-intake regulation. *Cell Metab* 2006, **3** (3): 223-229.