

## 中枢STAT3の抗肥満作用と治療標的としての可能性

山本早和子, 中田 正範, 矢田 俊彦

自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門

### はじめに

現代社会で増加する虚血性心疾患や脳血管障害の主要な危険因子の一つはメタボリックシンドロームであり, メタボリックシンドロームの病態基盤は肥満である. BMI(body mass index)  $\geq$  25の肥満者は日本でも増加しており, この20年間では男性の20歳代以上のすべての年齢層で増加し続けている. 女性でも, 60~70代では増加傾向にある. 肥満の病態を解明して予防することはメタボリックシンドロームの予防や治療の開発に重要である.

肥満は, 過食とエネルギー消費の低下が大きな要因である. 近年, 摂食行動やエネルギー代謝調節には視床下部弓状核が第一次中枢として中心的な役割を果たしていることが明らかになってきた. 弓状核は摂食中枢と満腹中枢, 両方の機能を持つ複合中枢である. 弓状核内側部にはニューロペプチドY (NPY)ニューロンが分布しており, 摂食亢進に重要な働きをしている. NPYニューロンはagouti-related protein (AgRP)を共発現している. NPY, AgRPはいずれも脳室内に投与すると強力な摂食亢進作用を起こす. 弓状核外側部には, プロオピオメラノコルチ

ン(POMC)ニューロンが分布しており, POMCニューロンの9割は, コカイン・アンフェタミン調節転写産物(CART)ニューロンでもあり, 摂食抑制に重要な働きをしている. POMCはプロペプチドであり, プロセッシングにより $\alpha$ -MSHが生成される. これらの摂食亢進性, 抑制性の両方のニューロンの機能調節因子としてレプチンが重要である. レプチンはサイトカインレセプターのファミリーに属するレプチン受容体(OB-Rb)に作用してJAK2を活性化し, STAT3をリン酸化する. リン酸化されたSTAT3は核内に移行し, 転写活性を亢進する. しかし肥満になると, 血液脳関門を通過するレプチン輸送の減少やsuppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)の発現増加などにより, レプチンの作用が中枢で低下する中枢レプチン抵抗性が出現する. レプチン抵抗性を克服する治療的アプローチの一つとして, 脳内において代替の受容体を通して細胞内でレプチンが惹起するシグナリングを模倣することが考えられる. 本項ではその候補になり得る中枢作用性の摂食調節因子およびその作用機序について, 知見のいくつかを紹介する.

### レプチンによるSTAT3の活性化

レプチンの作用経路の一つに, OB-Rbの1138番目のTyrのリン酸化によるSTAT3の活性化を介する経路がある. Tyr1138をセリン残基に置換したs/sマウスはレプチンによりJAK2やMAPキナーゼは活性化されるが, STAT3の活性化は起きない. そのため, レプチン受容体からのシグナルがすべて障害されているdb/dbマウスとは異なり, レプチン-STAT3シグナルの役割の解析に有効なマウスである. s/sマウスは, db/dbと同様に早い時期から過食にとまなう肥満を呈す. さらにs/sマウスにwild-type(WT)と同量の摂食量によりpair-fed実験を行っても, db/dbマウスと同様に, WTよりも体重および脂肪量が増加する<sup>1)</sup>. この際にs/sマウスではPOMCの発現はdb/dbマウスと同程度に減少している. したがって, POMCニューロンにおけるOB-Rb-STAT3シグナルは, レプチンによる摂食量およびエネルギー消費の調節に重要であると考えられる.

### レプチンシグナル以外の中枢作用性摂食調節因子

#### 1. Ciliary neurotrophic factor ; 毛様体神経栄養因子(CNTF)

CNTF受容体は, OB-Rbと同じサイトカイン受容体ファミリーに属し, CNTF $\alpha$ 受容体, leukemia inhibitory factor receptor  $\beta$ , gp130の複合体で構成される. CNTFは, JAK2/STAT経路を活性化する. CNTFは視床下部弓状核に存在する受容体を介して摂食量抑制と体重減少作用を示す. CNTF

Anti-Obesity Action of the Central STAT3 and its Therapeutic Potential

Sawako YAMAMOTO, Masanori NAKATA, Toshihiko YADA

Division of Integrative Physiology, Department of Physiology, Jichi Medical University School of Medicine

はレプチンと同様に視床下部弓状核におけるNPYのmRNAレベルを減少させる。またCNTFの体重減少作用はNPYを添加することで相殺されることから、NPYニューロンの抑制が一因である<sup>2)</sup>。CNTFの投与によりコントロールとレプチンシグナル障害マウスの両方で摂食抑制と体重減少がみられる。一方、POMCニューロンのgp130を選択的に欠損したPOMC特異的gp130ノックアウトマウスの中枢にCNTFを投与した実験では、CNTFの食欲抑制作用が著しく減弱しており、POMCニューロンのSTAT3リン酸化も活性化されず、室傍核におけるc-Fos発現も誘導されない。このことから、POMCニューロンもCNTFの摂食抑制作用に重要なニューロンである<sup>3)</sup>。CNTFは肥満マウスに対して体重減少を引き起こすが、CNTFの効果は投与中止後も続く。これは弓状核POMCニューロンにおいて、CNTFがSTAT3の活性化を介してPOMCニューロンの増殖を起こすことによるものである<sup>4)</sup>。

## 2. IL-18

IL-18またはIL-18受容体ノックアウトマウス、IL-18結合タンパク遺伝子導入マウスは過食や肥満、インスリン抵抗性を示す<sup>5)</sup>。またIL-18欠損マウスでは呼吸商が増加し、エネルギー消費が減少する<sup>6)</sup>。IL-18欠損マウスの脳室内にIL-18を投与すると、摂食量が抑制されることからIL-18の摂食抑制作用は中枢神経系を介したものであると考えられている。インスリン抵抗性に関して、IL-18欠損マウスにおけるインスリン抵抗性の分子的なメカニズムは、肝臓でのSTAT3リン酸化の障害により肝臓の糖新生関連分子の遺伝子発現が亢進し、肝臓のインスリン抵抗性が生じることによると考えられる。IL-18欠損マウスの脳室内にIL-18を投与すると、STAT3リン酸化の活性化

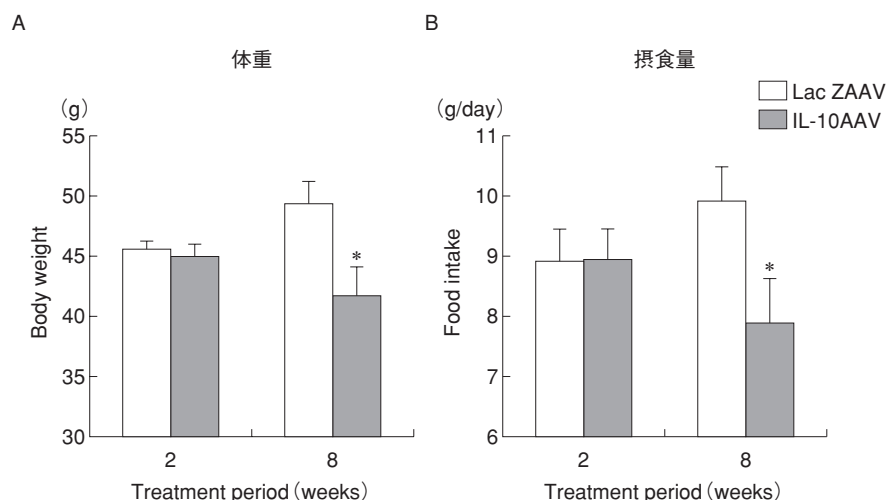


図1 IL-10AAV投与によるdb/dbマウスの体重と摂食量の変化

LacZ発現アデノ随伴ウイルス(□)またはIL-10発現アデノ随伴ウイルス(■)をdb/dbマウス(6週齢)の大腿に筋肉内注射により感染させた。投与2週後では体重(A)、摂食量(B)に変化は認められなかったが、投与8週後では、体重が減少し、摂食量も減少した。  
\* $p < 0.05$

を介した耐糖能の改善作用を示した。また腹腔内にIL-18を投与しても、インスリン抵抗性が改善した。さらに静脈内にIL-18を投与後30分で、肝臓で迅速なSTAT3のリン酸化が確認された。一方、STAT3のインヒビターであるクルピタシンをIL-18と同時に投与すると、IL-18によるSTAT3リン酸化が減弱し、IL-18のインスリン抵抗性改善作用が消失した<sup>5)</sup>。これらの所見から、IL-18はインスリン抵抗性に関しては肝臓のSTAT3を介した経路により作用していると考えられる。

## 3. その他の因子

摂食抑制因子としてはbrain derived neurotrophic factor(BDNF)も有用である。中枢においてBDNFは海馬、視床下部、皮質、孤束核に分布しており、摂食調節に関しては視床下部を中心に研究が進んでいる。db/dbマウスにBDNFを投与すると、摂食量の低下とエネルギー消費量の亢進、血糖値の減少が確認される<sup>7)</sup>。絶食により発現が低下したBDNFのmRNAがMC3/4Rのアゴニスト投与によりコントロールの70%まで増加することからBDNFの摂

食抑制機構の一部はメラノコルチンシステムの下流であると考えられている<sup>8)</sup>。

また我々は、抗炎症性サイトカインであるIL-10にも過食、肥満改善作用を見出している(図1)。db/dbマウスの大腿筋に、IL-10を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)を筋肉注射により投与すると、体重および摂食量の有意な減少が認められた。その作用標的として弓状核のPOMCニューロンが重要である。

## レプチンのSTAT3非依存性経路

レプチン作用にはSTAT3非依存性経路もある。db/dbマウスは成長の障害があり、不妊なのに対し、s/sマウスでは口から肛門までの長さがWTと比べて長く、不妊ではなかった。生殖器に関して、db/dbの雌マウスは排卵の起こらない萎縮性の生殖器であるのに対して、s/sマウスは、黄体の数が正常で排卵が起こるものであった。視床下部の神経伝達物質の遺伝子発現に関して、NPYのmRNAレベルの発現がdb/dbマウスで増加しているのに対し、s/sマウスでは増加が認められな

かった。このことから、成長、受精能の調節、およびNPYニューロンの機能調節はSTAT3非依存性経路が重要であると考えられる<sup>19)</sup>。レプチンによる脂肪組織の脂肪酸合成抑制に関しても、STAT3非依存性経路により内因性カンナビノイドであるアナンダミド産生を減少し、CB1受容体の活性化を抑制することで調節されている<sup>10)</sup>。

### おわりに

POMCニューロンの機能調節にはSTAT3の活性化が重要である。生理的にはレプチンが重要であるが、肥満で認められるレプチン抵抗性の病態において、摂食量の減少および肥満の是正を行うためには、中枢STAT3を活性化させることが一つの手段となる。しかし、レプチン作用にはSTAT3非依存性経路があり、そのすべてを代替可能な分子が理想的である。今後、中枢でのシグナル伝達経路の解明がさらに進むとともに、レプチン代替的な作用を示す物質の効果の解明も進み、新たな肥満の治療法が確立することが期

待される。

### 文 献

- 1) Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, et al. : STAT3 signaling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 2003, **421** : 856-859.
- 2) Kalra SP, Xu B, Dube MG, et al. : Leptin and ciliary neurotrophic factor (CNTF) inhibit fasting-induced suppression of luteinizing hormone release in rats : Role of neuropeptide Y. *Neurosci Lett* 1998, **240** : 45-49.
- 3) Janoschek R, Plum L, Koch L et al. : gp130 signaling in proopiomelanocortin neurons mediates the acute anorectic response to centrally applied ciliary neurotrophic factor. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006, **103** : 10707-10712.
- 4) Kokoeva MV, Yin H, Flier JS : Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice : Potential role in energy balance. *Science* 2005, **310** : 679-683.
- 5) Netea MG, Joosten LAB, Lewis E, et al. : Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2006, **12** : 650-656.
- 6) Zorrilla EP, Sanchez-Alavez M, Sugama S, et al. : Interleukine-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007, **104** : 11097-11102.
- 7) Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, et al. : Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diet mice. *Diabetes* 2000, **49** : 436-444.
- 8) Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. : Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003, **6** : 736-742.
- 9) Kohno D, Nakata M, Maekawa F, et al. : Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. *Endocrinology* 2007, **148** : 2251-2263.
- 10) Buettner C, Muse ED, Cheng A, et al. : Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms. *Nat Med* 2008, **14** : 667-675.