

トピックス

メラニン凝集ホルモン(MCH)欠損マウスと肥満

マサチューセッツ 総合病院内分泌科, ハーバード大学

嶋田 昌子

はじめに

1994年, ob遺伝子のクローニング¹⁾以降, 肥満と脳の関係が改めて注目されるようになった。メラニン凝集ホルモン(MCH)はorexinとともに脳内のレプチンシグナルの第二次中枢の一つと考えられるlateral hypothalamic area(LHA)で産生される神経分泌物質である。ここでは, MCHと肥満の関係に関して述べたいと思う。

MCHの生体内での役割 肥満とのかかわり

MCHはその名前に象徴されるように, 哺乳類以外の脊椎動物(サケ)の脳下垂体において適応的に色素凝集を司る物質として1983年にKawauchiらにより同定された。MCHと食欲との関係は, ob/obマウスの脳視床下部から抽出したRNAのdifferential displayによってはじめて指摘されたが²⁾, MCHが食欲を抑制, 促進のいずれの方向に調節するかに関して議論が続いた。この議論に終止符を打ったのは, ノックアウトマウスを用いた研究である³⁾。

(1) MCH欠損マウスの作製

MCHのゲノム遺伝子は全長わずか2.3kbで3つのexonからなる。私どもは, このProMCHをPGK-NEOで置き換え, ノックアウトマウスを作製した。

MCH欠損マウスはやせを来し, 食餌摂取の減少と体代謝の亢進がそのメカニズムである。MCH欠損マウスの平均体重は約5週齢から野生型と差を生じはじめ, 17週齢では体重は野生型に比べて雄で28%, 雌で24%低下していた。12週齢の雄の体脂肪率はMCH欠損マウスで野生型に比べて有意に低下していたが(23% vs 16%), 体長には差がみられなかった。したがって, MCH欠損マウスはやせを生じることがわかる。次に, MCH欠損がやせを生じるメカニズムを検討した。MCH

欠損マウスでは, 食餌摂取の日内パターンは保たれている。しかし, 6週齢の雄のMCH欠損マウスでは一日カロリー摂取量が野生型より12%減少していた。エネルギー消費を3方法から評価した。直腸温は野生型とMCH欠損マウスで, 欠損マウスの方がやや高めの傾向があるものの有意な差はみられなかった。体重あたりの酸素消費量は, 24週齢のMCH欠損マウスで野生型に比べて20%増加していた。若年期(20週齢)のマウスの酸素消費量はMCH欠損で有意差を認めなかったが, pair feedingの実験では, MCH欠損マウスの体重は野生型の体重より常に低く推移して, 交わらなかった。このことは, MCH欠損マウスは若年においても野生型に比べて代謝が亢進していることを示唆している。MCH欠損マウスのやせのメカニズムは若年における食餌摂取量の減少と, 体代謝率の増加によると結論された。

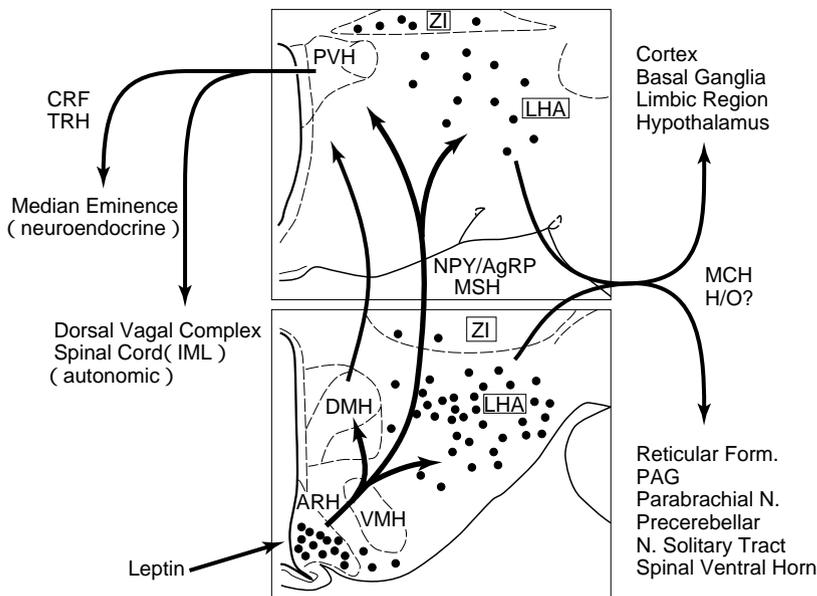


図1 脳内神経分泌物質間のクロストーク

(Sawchenko PE, J. Comparative Neurology 1998,402 : 435-441.)

(2) MCH欠損マウスにおける、視床下部での他の神経分泌物質の発現への影響(図1)

MCHの欠損、低レプチン値が視床下部のその他の神経分泌物質に及ぼす変化を評価する目的で、ARC(arcuate nucleus:弓状核)でのneuropeptide Y(NPY), agouti-related protein(AGRP), pro-opiomelanocortin(POMC), LHAでのorexinの発現を*in situ* hybridizationにて検討した。ARCにおけるPOMCの発現のみが野生型に比べて63%減少していた。レプチンがPOMCをプラスに制御することから、レプチンの低下がPOMCの発現を低下させたとも考えられる。低レプチン血症ではNPYの発現は野生型で増加するのに比べてMCH欠損マウスでは有意な変化はみられなかった。したがって、POMCの発現はNPYよりもレプチンの低下の影響を受けやすいのかもしれない。あるいは、MCH分泌神経からのシグナルの欠損は、ARCのPOMCの発現の減少に直接作用しているのかもしれない。LHAのMCHとARCのPOMC産生神経細胞の両方向のコミュニケーションがEliasらにより確認されている⁴⁾。一次的なPOMCの低下は、 α -MSH(α -melanocyte stimulating hormone)の低下、メラノコルチン4受容体シグナルの低下から最終的に過食と肥満を来す。しかし、MCH欠損マウスの表現型はやせであ

り、MCHとPOMCのシグナルの関係があやふやであった。

(3) MCH欠損lethal yellowマウスの解析⁵⁾

LHAのMCHを介するシグナルとARCのPOMCから生じる α -MSHのメラノコルチン4受容体の経路の関係を明らかにする目的で、MCH欠損マウスとlethal yellowマウスの掛け合わせを行った。Lethal yellowマウスはいわゆるagouti蛋白が異所性に産生され、これがメラノコルチン4受容体を介するシグナル伝達をブロックしており、その結果、肥満、耐糖能異常の表現型を持つ遺伝的肥満マウスの一種である。MCH欠損はlethal yellowマウスの肥満を改善したが、その効果は相乗的というよりはむしろ加算的であり、2つの経路が独立の関係にあることが示唆された。また、MCH欠損は、lethal yellowマウスの高血糖、高インスリン血症の表現型を改善したことから、MCH受容体を介する経路をブロックすることが、遺伝的な肥満の合併症の治療につながる可能性を喚起した。

おわりに

MCHが色素沈着に関与する物質として発見されてから、肥満と結びつくまでの過程と、MCHの体重制御をめぐる論争を紹介した。私どもの作製したMCH欠損マウスの研究から、MCHが生体内で、体重増加に働いているこ

とがわかった。MCHはLHAにおいて、レプチン、POMCの下流で摂食をコントロールしている可能性が示唆された。しかし、MCH欠損マウスとlethal yellowマウスの掛け合わせ実験はMCHのMCH受容体を介するシグナルとPOMCのメラノコルチン4受容体を介するメカニズムは独立であることを明らかにした。また、同研究によりMCHの阻害剤が肥満およびその合併症の治療に有効であることが示唆された。

文献

- 1) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372: 425-432.
- 2) Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al.: A role of melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996, 380: 243-247.
- 3) Shimada M, Toritos NA, Lowell BB, et al.: Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998, 396: 670-674.
- 4) Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, et al.: Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999, 23: 775-786.
- 5) 嶋田昌子: Melanin-concentrating hormoneの欠損はlethal yellowマウスの肥満、インスリン抵抗性を改善。第43回日本糖尿病学会年次学術集会抄録(ワークショップ2: 肥満の細胞生物学)