

トピックス

レプチン受容体の発現調節

千葉大学大学院医学研究院臨床遺伝子応用医学

武城 英明

1. レプチンとインスリン

レプチンは脂肪細胞より分泌され、食欲調節およびエネルギー代謝に必須の役割を有する。最近では、さらに生殖機能などさまざまな組織細胞に關与することが知られ、多彩な生体機能を司ることが明らかになった¹⁾。その作用発現はレプチンに特異的な結合を示す受容体を介することが明らかになり、すでにいくつかの受容体サブタイプの存在が同定されている。レプチン受容体は、多くの組織で発現しているが、食欲調節にかかわる中心的作用は、中枢内でのサブタイプ発現が大きく關与すると考えられる。特に、視床下部弓状核、背内側核、腹内側核などはレプチンの標的部位と考えられ、それらの部位に一致してシグナル伝達機能を有するとされるサブタイプOb Rbの発現が認められている。このOb Rbを介したシグナル伝達機構がneuropeptide Y(NPY)などの食欲調節因子の発現分泌調節にかかわることから、この受容体発現がレプチン作用の重要な調節因子となる可能性がある。これまでの多数の研究報告から、ヒト肥満者における血中レプチン濃度は一般に比べ高値を示すことが明らかになり、肥満者ではレプチンに対する感受性が低下していることが推測されている²⁾。

一方、摂食調節物質としてのレプチンの同定以前より、エネルギーバラン

スの負の調節因子としてインスリンが中枢内で作用する成績が報告されていた^{3,4)}。すなわち、インスリンを中枢内に直接注入することにより、レプチン同様に濃度依存性に食欲抑制および体重減少を引き起こす。したがって、飢餓やコントロール不良糖尿病などのインスリン欠乏状態では、NPYなどを活性化するインスリンシグナルが減少することにより、摂食を促進する可能性が考えられていた。しかしながら、中枢におけるインスリン作用は、その組織学的また分子生物学的研究がほとんど進展していないために、その生理作用としての意義は明らかになっていない。

2. レプチン受容体のインスリンによる発現調節

これまでのヒトおよびラット、マウスを用いた研究から、レプチン受容体は脳内、特に視床下部、視床、小脳などに広く発現していることが知られている。そのなかでサブタイプOb Rbはやはり広範囲に発現しているが、ヒトにおいて全サブタイプの発現とは異なった局在を示している⁵⁾。このことは、各サブタイプで異なった発現調節を受ける可能性を表している。培養神経芽細胞腫由来細胞SK N MCおよびIMR32を用いた検討から、サブタイプOb Rbは、インスリンにより時間および濃度依存性にmRNAレベルで発

現調節を受ける⁵⁾。すなわち、0.1nMのインスリン存在下でSK N MCにおけるOb Rb mRNAは24時間後には約4倍に増大する。IMR32細胞においても48時間後には約2倍へと増加し、その濃度効果は100nMインスリンによる刺激では約9倍へと増大する。一方、これらの細胞におけるレプチン受容体はレプチンにより発現抑制がみられ、インスリンとレプチンによる異なった発現調節が觀察される。他の培養細胞におけるレプチン受容体発現、さらにさまざまな条件下における検討が必要であるが、これらの成績は*in vivo*でレプチン受容体が実際にmRNA発現レベルで調節を受ける可能性を示している。

3. レプチン受容体の発現調節と生体機能

肥満者において、血中レプチン濃度が増加していることが報告され、レプチン抵抗性が推測されているが、その機序として第一に血中から脳脊髄液(CSF)への移行の障害が挙げられる⁶⁾。加えて、動物を用いた成績から、食餌負荷による肥満ラットの中枢に直接レプチンを注入することにより、食欲抑制が生じることが減弱していることが報告されている⁷⁾。これらの研究より、肥満にともなうレプチン作用の減弱は、blood brain barrier(BBB)に加え、視床下部などの神経細胞における受容体レベルの作用障害が關与する可能性がある。この視点からは、上記の培養細胞における発現調節を介した受容体mRNAの発現抑制機構が作用している可能性がある。これにはCSF内のレプチン濃度増大により発現抑制が生じる可能性があるが、血中濃度と関連したCSFにおけるレプチン濃度について一定の成績は得られていない。これまでに個体における受容体発現の調節因

子としてGHRH, エストロゲンによる作用が知られている^{8,9)}. インスリンの中枢作用については, 以前より報告があるものの詳細な検討は少ない^{2,3)}. インスリン受容体, IRS 1発現が視床下部で報告され, 実際にインスリンによりNPY遺伝子発現が抑制される報告がある¹⁰⁾. このようなインスリンを介したシグナル伝達機構により食欲バランスが調節され, 正常のレプチン作用と協調して食欲調節シグナルに関与する可能性がある. 一方, インスリンがレプチン作用を受容体レベルで調節する可能性も考えられ, 今後, 中枢におけるインスリン作用の意義, 局所でのインスリンおよびレプチン濃度, 神経細胞における詳細な分子機構など, 詳細な検討が必要である.

文 献

- 1) Friedman JM, and Halaas JL : Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Science* 1998, 395 : 763 770.
- 2) Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, et al. : Cerebrospinal fluid leptin levels : Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med* 1996, 2 : 589 593.
- 3) Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, et al. : Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998, 280 : 1378 1383.
- 4) Porte D Jr, Seeley RJ, Woods SC, et al. : Obesity, diabetes, and the central nervous system. *Diabetologia* 1998, 41 : 863 881.
- 5) Hikita M, Bujo H, Hirayama S, et al. : Differential regulation of leptin receptor expression by insulin and leptin in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 271 : 703 709.
- 6) Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. : Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity : A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996, 348 : 159 161.
- 7) Widdowson PS, Buckingham UR, Arch J, et al. : Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes* 1997, 46 : 1782 1785.
- 8) Cai A, and Hyde JF : Upregulation of leptin receptor-gene expression in the anterior pituitary of human growth hormone-releasing hormone transgenic mice. *Endocrinology*. 1997, 139 : 420 423.
- 9) Bennet PA, Lindell K, Karlsson C, et al. : Differential expression and regulation of leptin receptor isoforms in the rat brain : Effects of fasting and oestrogen. *Neuroendocrinology* 1998, 67 : 29 36.
- 10) Baskin DG, Schwartz NW, Sipols AJ, et al. : Insulin receptor substrate-1(IRS-1) expression in rat brain. *Endocrinology* 1994, 134 : 1952 1955.