

トピックス

脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの糖脂質代謝改善機構

- マイクロアレイを用いた肝臓における遺伝子発現解析 -

京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学

雪岡日出男, 小川 佳宏, 海老原 健, 中尾 一和

国立循環器病センター動脈硬化代謝部

宮本 恵宏, 吉政 康直

はじめに

脂肪組織が過剰に蓄積するいわゆる肥満状態は糖尿病や高血圧といった代謝疾患の危険因子となるが、逆に、脂肪組織が極端に減少しても糖尿病その他一連の代謝疾患が惹起される。これらの症候群は脂肪萎縮性糖尿病と呼ばれ、体脂肪の減少による低レプチン血症、インスリン抵抗性、高脂血症および脂肪肝が認められる。Moitraらが作成したA-ZIP/F-1マウスは全身の脂肪組織がほぼ消失し、低レプチン血症、重度のインスリン抵抗性、高中性脂肪血症および脂肪肝を発症する¹⁾。われわれのグループではこれまでに肝臓でレプチンを過剰発現させたトランスジェニックマウス(Lepin Tg)を作成し、このマウスの解析を通じてレプチンのインスリン感受性亢進作用を明らかにしてきた²⁾。そこで、脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの病態生理学的意義解明のため、Lepin TgマウスとA-ZIP/F-1マウスとの交配により全身の脂肪組織が消失しているにもかかわらず、血中レプチン値が高いダブルトランスジェニックマウス(LepTg/A-ZIPTg)を作成した。LepTg/A-ZIPTgマウスではA-ZIP/F-

1マウスでみられるインスリン抵抗性、高脂血症および脂肪肝が正常化したことからレプチンは脂肪萎縮性糖尿病における糖脂質代謝異常改善作用を有することが明らかとなった³⁾。今回、脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの糖脂質代謝改善機構を解析するため、LepTgとA-ZIP/F-1との交配実験により得られたマウス(LepTg/+、A-ZIPTg/+、LepTg/A-ZIPTg、+/+)の肝臓を用いてDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った⁴⁾。また、レプチンを浸透圧ミニポンプにより皮下に持続投与し、投与24時間後のA-ZIPTg/+マウスの肝臓における遺伝子発現変化もあわせて解析した。A-ZIPTg/+マウスにレプチンを持続投与した場合、投与6日目には高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症および脂肪肝が著明に改善する³⁾。一方、レプチン投与24時間後には上記の血中パラメーターには改善がみられるものの、組織学的に脂肪肝の程度に変化は認められない。以上のマウスについての遺伝子解析の結果、多岐にわたる遺伝子の発現変化を見出したが、紙面の都合上、糖脂質代謝関連遺伝子について記述する。なお、脂肪萎縮性糖尿病

の発症機序や詳細な病態生理の記述は割愛させていただいた。他紙⁵⁾を参照いただきたい。

脂肪萎縮性糖尿病マウス肝臓における糖脂質代謝関連遺伝子の発現

A-ZIPTg/+マウスの肝臓ではグルコース取り込みに関与するglucokinaseや解糖系のキーエンザイムであるpyruvate kinase、ペントースリン酸回路に関与するtransketolaseの発現亢進が認められた。このことからA-ZIPTg/+マウスの肝臓は血液中のグルコースを積極的に取り込み、代謝していることが伺える。これに対し糖新生の律速酵素であるphosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)の発現は低下していた。上述の糖代謝関連遺伝子の発現パターンからA-ZIPTg/+マウスの肝臓では解糖系亢進によるピルビン酸量の増加が想定されたが、呼吸系に関与する遺伝子発現に変化はみられなかった。これに対し、脂肪酸合成に関与するspot14, fatty acid synthase, malic enzyme, stearoyl Co-A desaturase遺伝子の発現亢進が認められた。また、glycerol-3-phosphate dehydrogenase, glycerol-3-phosphate acyltransferase, apolipoprotein A-およびGRY-RBPの発現が亢進することから、生成された脂肪酸はリン脂質や中性脂肪に変換され、変換後には活発に輸送されたと考えられた。これらの一連の遺伝子発現はLepTg/A-ZIPTgマウスおよびレプチン投与A-ZIPTg/+マウスで+/+マウスレベルとなった。一方、脂肪酸酸化に関与するorganic cation transporter 2およびcarnitine palmitoyltransferaseの発現はA-ZIPTg/+マウスでは+/+マウスと比較し、低下していた。これら

の遺伝子発現はLepTg/A-ZIPTgマウスでは+/+マウスと同レベルであったが、レプチン投与A-ZIPTg/+マウスでの回復はみられなかった。今回の遺伝子発現解析の結果からLepTg/A-ZIPTgおよびA-ZIPTg/+マウスへのレプチン投与により肝臓における糖代謝、脂質合成およびその輸送は正常化していると考えられた。上記遺伝子の多くはインスリンやグルコースでその発現が変化することが知られており、今回観察した遺伝子発現の正常化はレプチンによる直接的な遺伝子発現制御というより、むしろ血糖値やインスリン値がレプチンにより改善した結果によると考えるのが妥当であろう。

おわりに

以上、マイクロアレイによる遺伝子発現解析により、脂肪萎縮性糖尿病の肝臓における糖脂質代謝およびレプチンによる影響の概要が明らかとなった。現在、骨格筋において同様の解析を行っているが、レプチン持続投与24時間後には脂質の取込み、脂肪酸酸化およびエネルギー消費に関する遺伝子の発現上昇傾向が認められることから、骨格筋がレプチンによる糖脂質代謝改善機構に重要な役割を果たしている可能性が高いと考えている。

文 献

1) Moitra J, Mason MM, Olive M, et al.: Life without white fat: A trans-

genic mouse. *Genes Dev* 1998, 12: 3168-3181.

- 2) Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, et al.: Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 1999, 48: 1822-1829.
- 3) Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al.: Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes* 2001, 50: 1440-1448.
- 4) 雪岡日出男, 小川佳宏, 海老原健ほか: マイクロアレイによる脂肪萎縮性糖尿病の肝臓におけるレプチンの糖脂質代謝改善メカニズムの解明, 第23回日本肥満学会抄録集 2002, 8: 109.
- 5) 海老原健: 脂肪萎縮性と代謝異常. *Mol Med(Tokyo)* 2002, 39: 456-462.

第18回日本糖尿病動物研究会年次学術集会

開催日: 平成16年1月23日(金), 24日(土)

開催地: 和歌山東急イン

〒640-8232 和歌山市南汀丁18

TEL 073-432-0107 FAX 073-433-7009

特別企画: 特別講演: 清野 裕 (京都大学大学院医学研究科)

「遺伝子改変によるモデル動物と糖代謝異常」

教育講演: 菊谷 仁 (大阪大学微生物病研究所)

「1型糖尿病の免疫学: NODマウスからのレッスン」

参加費: 会員 3,000円 (事前登録 2,500円)

非会員 5,000円 (事前登録 4,500円)

演題申込: 演題締め切り日: 平成15年11月21日(金) 必着

問い合わせ先: 第18回日本糖尿病動物研究会年次学術集会 事務局

会長: 南條輝志男

和歌山県立医科大学内科学第一講座

〒641-8509和歌山市紀三井寺811-1

TEL: 073-441-0624, FAX: 073-445-9750

E-mail: k-nanjo@wakayama-med.ac.jp