

トピックス

ナトリウム利尿ペプチド/cGMP/cGMP依存性プロテインキナーゼ系の抗肥満作用と糖脂質代謝に及ぼす効果の検討

宮下 和季^{*1}, 伊藤 裕^{*2}, 辻本 浩一^{*1}, 曾根 正勝^{*1},
朴 貴典^{*1}, 小山田尚史^{*1}, 澤田 直哉^{*1}, 田浦 大輔^{*1},
犬塚 恵^{*1}, 園山 拓洋^{*1}, 田村 尚久^{*1}, 中尾 一和^{*1}

^{*1}京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

^{*2}慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

はじめに

ナトリウム利尿ペプチド(NP)はANP, BNP, CNPの三者からなる, 心臓ないしは血管壁に由来するホルモンであり, 細胞膜に存在するグアニル酸シクラーゼであるGC-A, GC-Bを受容体とし, 細胞内のcGMP濃度を上げcGMP依存性プロテインキナーゼ(cGK)を活性化することにより作用を発揮する¹⁾. NPの循環器系組織における作用はこれまでもよく知られており, 血管拡張, ナトリウム利尿, ミネラルコルチコイド分泌抑制を介して, Na過多や血管内容量増加に拮抗する作用を発揮する. 最近, NPが脂肪細胞にも作用し, cGKを介してホルモン感受性リパーゼを活性化することで, 脂肪分解を促進することが明らかにされた²⁾. また, フラミンガムスタディーのサブ解析においては, 肥満患者でNP濃度が低下していることが報告された³⁾. これらNPの代謝制御における意義を示唆する知見を背景に, 今回我々は脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)ないしはcGKを過剰発現するトランスジェニック(Tg)マウスを用いて, NP/cGKカスケードの抗肥満作用と糖脂質代謝に及ぼす効果を検討した.

対象と方法

これまでに我々が開発したBNP-TgマウスとcGK-Tgマウスに10週齢から高脂肪食(脂肪重量比60%)を与え, 体重, 血糖値等を評価した^{4, 5)}. BNP-Tgマウスは血清アミロイドPプロモーターにより, 肝臓特異的にBNPを過剰発現しており, Tgマウスの血漿BNP濃度は野生型(Wt)マウスのおよそ100倍であった. cGK-TgマウスはCAGプロモーターによりcGK-I α を全身性に過剰発現しており, 脂肪組織, 骨格筋, 肝臓におけるcGKの発現はWtの数十倍であった.

結果

8週間の高脂肪食負荷後, BNP-Tgマウスの体重はWtと比較して有意に減少していた(18週齢オスWt 43.0 \pm 0.9g, BNP-Tg 38.9 \pm 0.9g; $p < 0.01$). 体重補正摂取量はTgとWtで差を認めなかった. 脂肪組織重量はBNP-Tgマウスで有意に低下し, 脂肪細胞径が縮小していた. 高脂肪食負荷に伴う脂肪肝の発症はBNP-Tgマウスで有意に抑制され, 肝臓および骨格筋の中性脂肪含量が低下していた. 高脂肪食マウスにおける糖負荷試験での血糖上昇は,

BNP-Tgマウスにおいて有意に抑制され(血糖30分値Wt 340.2 \pm 14.9mg/dl, BNP-Tg 287.7 \pm 12.7mg/dl; $p < 0.01$), インスリン負荷試験では野生型と比較して血糖値が有意に低下した. 血中レプチン濃度はBNP-Tgマウスで低下し, アディポネクチン濃度は上昇していた(図1).

BNPの下流シグナル分子であるcGKの全身過剰発現Tgマウスでは, BNP-Tgマウス同様の表現系がより強く認められた. cGK-Tgマウスの体重は普通食下においてもWtと比較して約10%減少し(18週齢Wt 32.0 \pm 0.6g, cGK-Tg 27.6 \pm 0.4g; $p < 0.01$), 8週間の高脂肪食負荷後には約20%減少した(18週齢Wt 43.9 \pm 1.2g, cGK-Tg 35.7 \pm 1.4g; $p < 0.01$). 肝臓および骨格筋の中性脂肪含量の低下が高脂肪食負荷cGK-Tgマウスで認められた. 糖負荷試験ではcGK-Tgマウスの血糖上昇は野生型と比較して有意に抑制され(血糖30分値 Wt 362.1 \pm 16.1mg/dl, cGK-Tg 267.3 \pm 26.5mg/dl; $p < 0.01$), インスリン負荷試験では血糖値の有意な低下を認めた(図2).

cGK-Tgマウスにおいて呼気ガス分析を施行したところ, 標準食下で酸素消費量の増加と呼吸商の低下を認めた. またcGK-Tgマウスでは, 骨格筋におけるPPAR δ とUCP-3, 褐色脂肪組織でのUCP-1の発現が亢進していた. BNP-Tgマウスにおいても酸素消費量の増加を認めた.

考察

骨格筋のPPAR δ やUCP-3は脂肪酸酸化やエネルギー消費に関与し, 褐色脂肪組織のUCP-1は熱産生に関与することが知られている^{6, 7)}. したがって, NP/cGKカスケードの活性化は, マウス骨格筋において脂肪酸酸化を促進

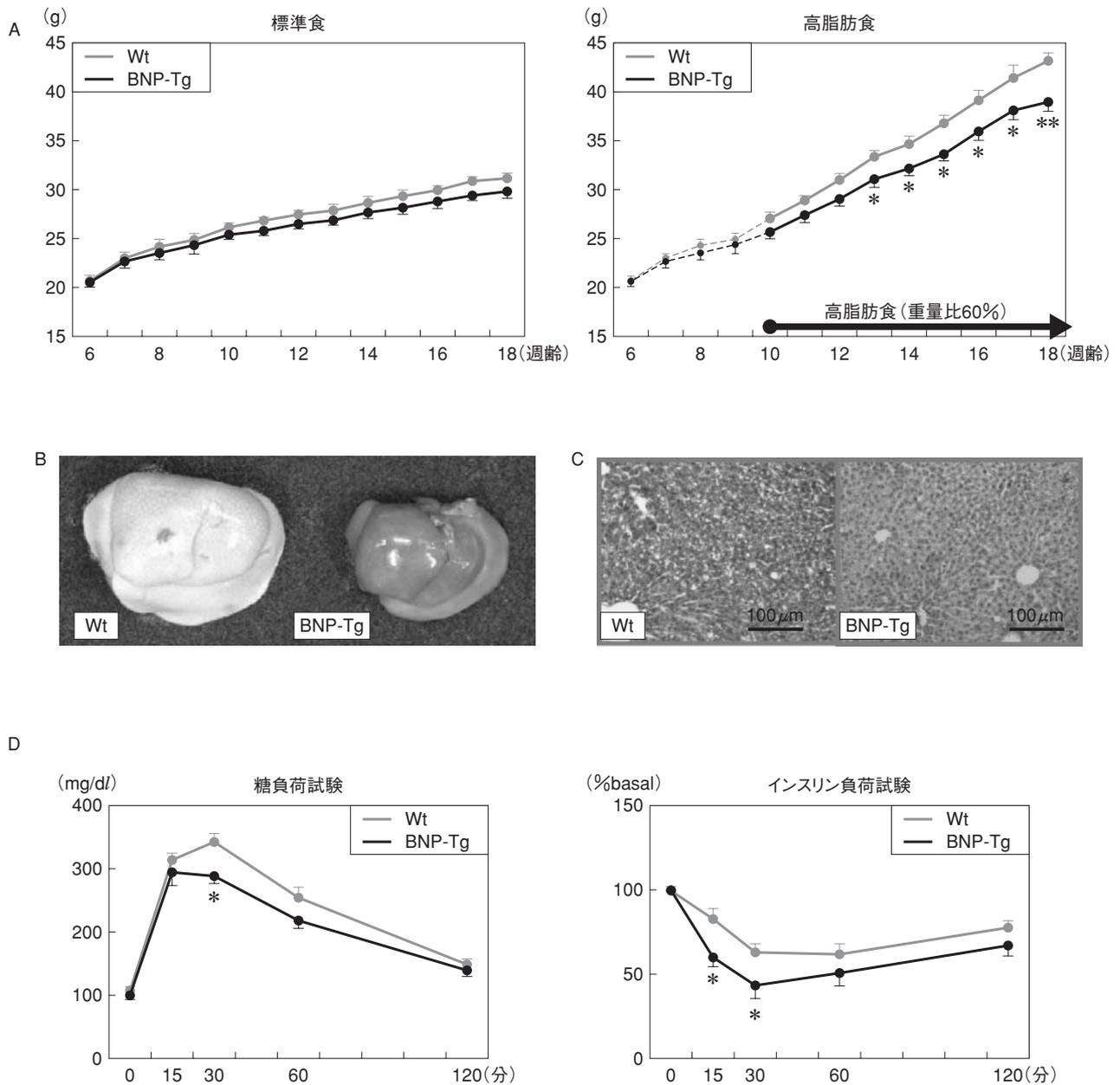


図1 高脂肪食負荷BNP-Tgマウスにおける肥満, 脂肪肝, インスリン抵抗性の抑制

- A 野生型マウス(Wt)とBNP-Tgマウスの6~18週齢の体重. 高脂肪食群は10週齢から高脂肪食(重量脂肪比60%)を負荷
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ $n = 10 \sim 18$
- B 高脂肪食負荷野生型マウス(Wt)とBNP-Tgマウスの肝臓肉眼像
- C オイルレッドオー染色による顕微鏡的脂肪肝精査
- D 高脂肪食負荷野生型マウス(Wt)とBNP-Tgマウスの糖負荷試験およびインスリン負荷試験での血糖値 * $p < 0.05$

し, 褐色脂肪組織において熱産生を促進することで, 酸素消費量を増加させ, 呼吸商を低下させると考えられた. その結果, 脂肪組織が減少して体重が低下し, 高脂肪食に伴う脂肪肝やインス

リン抵抗性も抑制されることが示唆された. 以上BNP-TgマウスとcGK-Tgマウスを用いた検討より, NP/cGKカスケードの活性化は, エネルギー消費を増加させ, 抗肥満作用と抗糖尿病作用

を発揮する可能性が明らかになった. 現在, 脂肪, 骨格筋, 肝臓, 中枢神経系の各組織における詳細な作用機序について検討している.

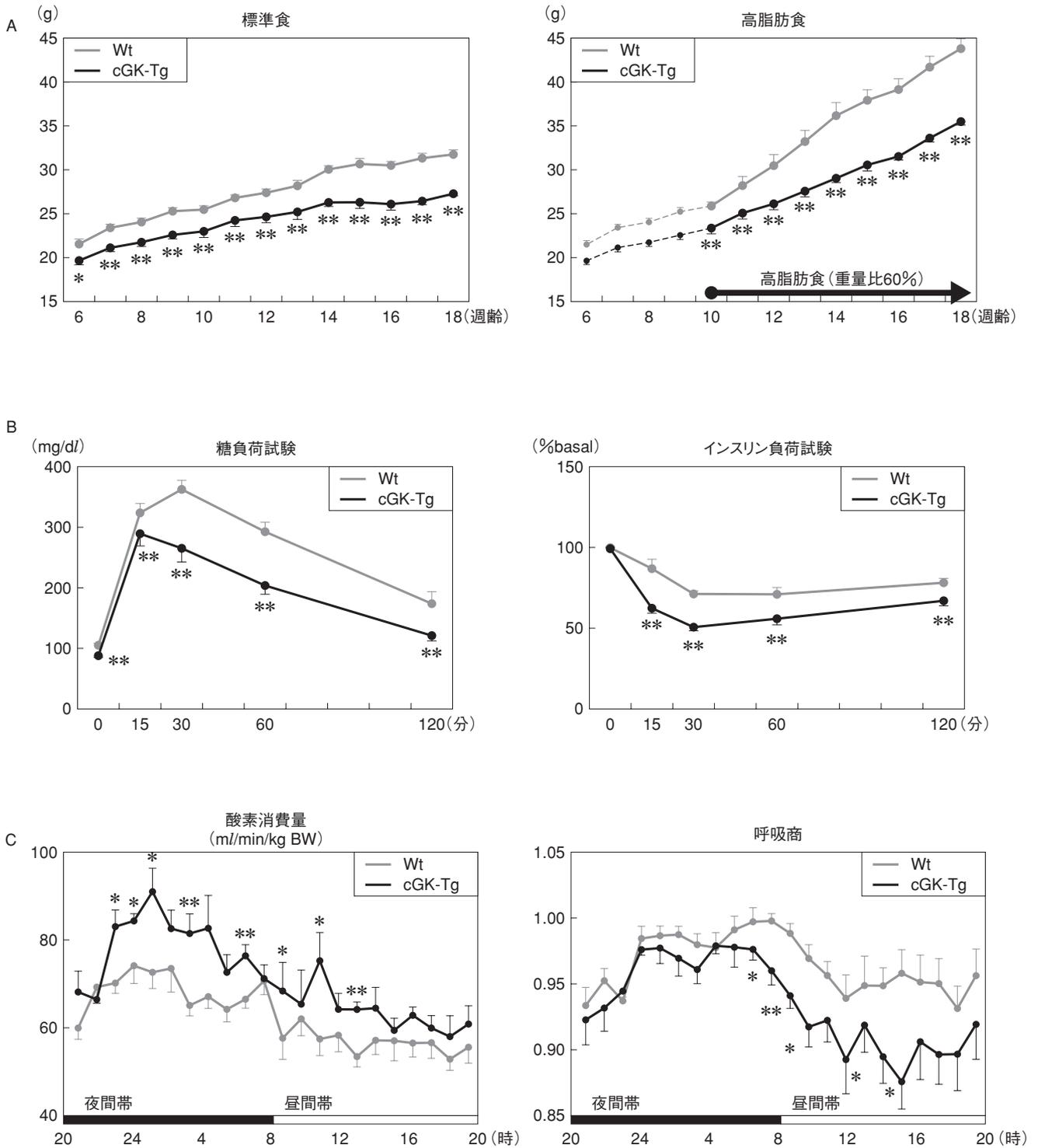


図2 cGK-Tgマウスにおける肥満，インスリン抵抗性の抑制，酸素消費量亢進と呼吸商の低下

- A 野生型マウス(Wt)とcGK-Tgマウスの6~18週齢の体重。高脂肪食群は10週齢から高脂肪食(重量脂肪比60%)を負荷
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ $n = 12$
- B 高脂肪食負荷野生型マウス(Wt)とcGK-Tgマウスの糖負荷試験およびインスリン負荷試験での血糖値 ** $p < 0.01$
- C 標準食野生型マウス(Wt)とcGK-Tgマウスの呼気ガス分析における酸素消費量と呼吸商 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

文 献

- 1) Levin E R, Gardner D G, Samson W K : Mechanisms of Disease : Natriuretic Peptides. N Engl J Med 1998, **339** : 321-328.
- 2) Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. : Natriuretic peptides : a new lipolytic pathway in human adipocytes. FASEB J 2000, **14** : 1345-1351.
- 3) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. : Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation 2004, **109** : 594-600.
- 4) Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, et al. : Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. J Clin Invest 1994, **93** : 1911-1921.
- 5) Yamahara K, Itoh H, Chun TH, et al. : Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, **18** : 3404-3409.
- 6) Spiegelman BM, Flier JS : Obesity and the regulation of energy balance. Cell 2001, **104** : 531-543.
- 7) Evans RM, Barish GD, Wang YX : PPARs and the complex journey to obesity. Nat Med 2004, **10** : 355-361.

*本論文の内容は2006年度日本肥満学会若手研究奨励賞(YIA)の受賞対象となったものである

平成19年度 公募のご案内 「井村臨床研究賞」「井村臨床研究奨励賞」「岡本研究奨励賞」

「井村臨床研究賞」

対 象：人，特に患者を対象とした成人血管病に関する研究で①基礎研究の成果の臨床への橋渡し研究，②疾患の成因や病態生理の解明，③疾患の新しい診断・治療・予防法の開発などの分野で顕著な業績をあげた研究者，研究グループ

受賞人数：研究者1名，または研究グループ1団体

締め切り：平成19年5月31日

「井村臨床研究奨励賞」

対 象：上記の研究分野で注目すべき成果をあげている45歳未満の若手研究者

受賞人数：3名以内

締め切り：平成19年5月31日

「岡本研究奨励賞」

対 象：高血圧，動脈硬化，糖尿病など成人血管病の成因，予防，治療に関する基礎的研究にあたる40歳未満の優秀な研究成績をあげている研究者

受賞人数：5名以内

締め切り：平成19年5月20日

問合せ先：財団法人成人血管病研究振興財団

〒606-8413京都市左京区浄土寺下馬場町86番地 国際健寿ビル1F

TEL：075-761-2381 FAX：075-761-2382