

論 文 要 旨

学 位 論 文 (要約)

表 題 1, 3-ブタンジオールによるレプチン抵抗性改善効果とその作用メカニズム

申 請 者 氏 名 礒田 雅代

担当指導教員氏名 石橋 俊 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
専攻 地域医療学系  
専攻分野 内分泌代謝疾患学  
専攻科 代謝疾患学

## 論文要旨

氏名 磯田 雅代

### 表題

#### 1,3-ブタンジオールによるレプチン抵抗性改善効果とその作用メカニズム

### 1 研究目的

レプチンは主に視床下部を介してエネルギー恒常性を調節する脂肪由来ホルモンである。血中レプチンは視床下部の弓状核で高濃度に発現するレプチン受容体に結合し、摂食量と体重を低下させる。血中レプチンレベルは体脂肪量に比例して増加するため肥満者では血中レプチン濃度が高いが、レプチンの増加は肥満の進行を抑制することはできない。このような状態はレプチン抵抗性と呼ばれる。視床下部の小胞体(ER)ストレスがレプチン抵抗性の病因に重要な役割を果たしていることが報告されている。ER ストレス下では、誤って折り畳まれたタンパク質の蓄積により、小胞体ストレス応答が促進され、相当量の ATP が消費される。したがって、視床下部 ATP 濃度を上昇させることにより ER ストレスとレプチン抵抗性に対して保護効果が期待できる。今回、中枢神経系における ATP 濃度を上昇させることが実証されている外因性ケトン体生成物である 1,3-ブタンジオール(BD)を用いて、視床下部 ATP 濃度の上昇が視床下部における ER ストレスとレプチン抵抗性に対する改善効果を持つかどうかを検討した。

### 2 研究方法

血中ケトン体濃度を上昇させるために、BD を外因性ケトン体生成物として使用した。具体的には食餌誘発性肥満(DIO)に対するケトン体の予防効果を調べるために、マウスに通常食(SD)もしくは高脂肪食(HFD)を自由摂食させ、高脂肪食を摂食させるのと同時に BD を 5g/kg の用量で gavage 法にて経口投与した。また DIO に対するケトン体の治療効果を調べるために、HFD を 8 週間かけた DIO マウスに BD を投与した。レプチン感受性を調べるために、マウスに生理食塩水または 150 $\mu$ g/kg の用量のレプチンを腹腔内注射し、24 時間の食餌摂取量を測定した。視床下部における STAT3 のリン酸化をウエスタンブロット解析にて評価した。また ER ストレスに対する BD の効果を評価するため、視床下部における CHOP の発現および PERK のリン酸化をウエスタンブロット解析した。その際の視床下部 ATP 濃度を測定した。

### 3 研究成果

BD 投与により、血中  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸濃度および視床下部 ATP 濃度は効果的に上昇した。BD 投与は、視床下部の ER ストレスマーカーである CHOP の発現および PERK のリン酸化を抑制し、レプチンによる摂食抑制作用および視床下部 STAT3 のリン酸化を著明に増強させた。その結果、BD 投与は C57BL/6J マウスにおける食餌誘発性肥満(DIO)に対する予防効果と治療効果の両方を発揮した。

#### 4 考察

本研究では体重と摂食量に対するケトン体の効果を調べるために、血中ケトン体濃度を上昇させる外因性ケトン体生成物として、BD を使用した。さらに、食餌組成の変化を避けるために混餌ではなく gavage 法にてマウスに経口投与した。BD 投与は血中  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸濃度と視床下部 ATP 濃度を上昇させると同時に、ER ストレスマーカーを抑制し、レプチンの視床下部に対する感受性を改善させた。これらの結果は BD によるレプチン感受性改善効果が視床下部 ATP 濃度の上昇を介して生じることを示唆している。また、体重に対する BD の効果の違いはレプチン抵抗性の強度の違いによる可能性が考えられた。

#### 5 結論

本研究は視床下部における ER ストレスとレプチン抵抗性に対する BD の改善効果を明らかにした初めての報告である。BD 投与により血中ケトン体濃度および視床下部 ATP 濃度は効果的に上昇し、ER ストレスとレプチン抵抗の改善が認められた。BD による ER ストレスとレプチン抵抗性の改善は視床下部 ATP 濃度の上昇を介した作用であると考えられた。視床下部 ATP は、肥満とその合併症の治療標的として有望であると考えられた。