

(甲種)

論 文 要 旨

学 位 論 文 (要約)

表 題 セラストロールは視床下部弓状核ニューロンに直接作用してレプチン感受性を高める

申請者氏名 村上 明子

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

使用文字数 2080 字

論 文 要 旨

氏名

村上 明子

表題

セラストロールは視床下部弓状核ニューロンに直接作用してレプチン感受性を高める

1 研究目的

レプチンは脂肪細胞から分泌され視床下部に働き、摂食抑制やエネルギー消費亢進を介して、体重調節に重要な役割を有している。一方、血中レプチン濃度は体脂肪量と正相関を示し、肥満者では血中レプチン濃度が高いにも関わらず肥満が是正されないレプチン抵抗性の状態にある。このため、肥満治療においてはレプチン抵抗性の改善が重要である。近年、レプチン抵抗性改善薬として天然化合物のセラストロールが見出された。しかし、その作用経路および作用メカニズムは不明である。今回、セラストロールの個体レベルでのレプチン感受性改善作用と共に、視床下部弓状核ニューロンへの直接作用を検討した。

2 研究方法

8週齢雄性野生型 (C57BL/6J) マウスを対象に、普通食または高脂肪食下にてセラストロール投与を8週間実施し、体重および摂食量を測定した。対照群にはビークル投与を行った。

また、普通食で飼育した非肥満マウスおよび8週間の高脂肪食負荷を行った肥満マウスを対象に、3日間セラストロール投与を行い、レプチンの摂食抑制作用および視床下部 STAT3 のリン酸化に及ぼす影響を検討した。

更に、非肥満マウスおよび肥満マウスから視床下部弓状核ニューロンを単離し、セラストロール添加時のレプチンに対する反応性を Fura-2 を用いた細胞内カルシウム濃度測定法により評価した。

3 研究成果

普通食下においても高脂肪食下においても、ビークル群と比較してセラストロール群で体重増加と摂食量は有意に抑制された。

セラストロール 3 日間投与では非肥満マウスと肥満マウスはいずれにおいても体重や血糖値に明らかな変化は認められなかったが、非肥満マウスと肥満マウスはいずれにおいてもビークル群と比較してセラストロール群でレプチンによる摂食抑制作用の増強が認められた。また、レプチンによる視床下部 STAT3 のリン酸化作用についても、非肥満マウスと肥満マウスのいずれにおいてもビークル群と比較してセラストロール群で増強が認められた。

次に、マウスより視床下部弓状核ニューロンを単離し、セラストロールの直接作用を検討した。非肥満マウスおよび肥満マウスから単離した弓状核ニューロンはいずれもセラストロール添加によりレプチンに反応するニューロンの数が増加し、またレプチンに反応したニューロンの細胞内カルシウム濃度が有意に増加した。

これらの結果から、セラストロールは視床下部弓状核ニューロンへ直接作用し、ニューロンが由来するマウスの肥満度に関わらずレプチンに対する感受性を高める事が明らかとなった。

4 考察

本研究は単離視床下部弓状核ニューロンと Fura-2 による細胞内カルシウム濃度測定法を用いて、視床下部弓状核ニューロンに対するセラストロールの直接作用を明らかにした。これまでセラストロールは視床下部のレプチン感受性を改善させると報告されてきたが、その作用部位は不明であった。セラストロールは脂肪組織に直接作用し、HSF1-PGC1 α (熱ショック転写因子 1 - ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター γ 共役因子 1 α) 転写活性化経路を活性化しエネルギー消費を亢進させる事が報告されているが、視床下部ニューロンへの直接作用は不明であった。本研究では弓状核ニューロンが少なくとも一つのセラストロールの直接作用部位である事を示した。これまでの報告では、肥満マウスとは対照に、非肥満マウスにおけるセラストロールの体重増加抑制作用については一定した結果が得られていない。本研究では非肥満マウスにおいてもセラストロールは体重増加を有意に抑制し、セラストロールのレプチン作用に及ぼす影響を検討した実験においても非肥満マウスでセラストロールはレプチンの摂食抑制作用および視床下部 STAT3 リン酸化作用を増強した。これと一致して、非肥満マウスから単離した視床下部弓状核ニューロンにおいてもセラストロールはレプチン感受性を高める事を確認した。今回、セラストロールが弓状核ニューロンに直接作用してレプチン感受性を高める事が明らかとなったが、セラストロールの標的分子については依然不明である。インターロイキン 1 受容体タイプ 1 (IL1R1) がセラストロールの視床下部におけるレプチン感受性増強に必要であるとの報告や、セラストロールはメラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) を介さずに摂食や体重増加を抑制するとの報告があるが、セラストロールの標的分子は不明である。今後、IL1R1 ノックアウトマウスや MC4R ノックアウトマウスから単離した視床下部ニューロンと本研究で用いた細胞内カルシウム濃度測定法を用いる事によりセラストロールのレプチン感受性改善作用における分子メカニズムが明らかとなる事が期待される。

5 結論

本研究はセラストロールが視床下部弓状核ニューロンへ直接作用し、ニューロンが由来するマウスの肥満度に関わらずレプチンに対する感受性を高める事を明らかにした。この知見はセラストロールのレプチン感受性改善における分子メカニズム、引いてはレプチン抵抗性の分子メカニズムの解明に繋がるものと期待される。