

脂肪内分泌代謝学を基盤としたメタボリック症候群の トランスレーショナルリサーチ

Translational research and development of novel
diagnostic/therapeutic modalities for metabolic syndrome based on
adipocyte endocrinology and adiposience

中尾 一和 (NAKAO KAZUWA)
京都大学・医学研究科・教授



研究の概要

脂肪萎縮症はメタボリック症候群の病態解明や新規治療法開発の足掛りとなる貴重なモデル疾患である。我々は脂肪萎縮症を対象とするレプチン補充療法の長期安全性と有用性を証明した (*J Clin Endocrinol Metab* 92: 532-541, 2007)。更に新しいマウス実験モデルを確立し、インスリン分泌不全・インスリン抵抗性・肥満を伴う2型糖尿病に対するレプチンの治療的有用性を実証した (*Diabetologia* 52: 675-683, 2009)。さらに我々は骨格筋 AMPK 活性をレプチン感受性の指標として用いることにより、肥満におけるレプチン抵抗性の分子メカニズムにおける視床下部メラノコルチン系の意義を明らかにした (*Cell Metab* 5: 395-402, 2007)。メラノコルチンアゴニストがレプチン抵抗性を克服できる可能性を示唆するしており、メタボリックシンドロームへの臨床応用が視野に入ってきた。

研究分野：医薬歯学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：メタボリック症候群・脂肪細胞・トランスレーショナルリサーチ・レプチン・遺伝子操作マウス

1. 研究開始当初の背景

肥満を中心として代謝病が重積する“メタボリック症候群”は心筋梗塞や脳卒中などの致死的心血管イベントの高リスク群であり、種々の病態を形成する共通の分子基盤が存在すると考えられる。これまでに、研究代表者らは脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレーショナルリサーチを展開し、レプチンの臨床的意義、レプチン作用不全の分子機構の解明を推進してきた。

2. 研究の目的

レプチンシグナル伝達機構と抵抗性メカニズムの解明を通してメタボリック症候群を標的とするトランスレーショナルメディスンを展開する。また、メタボリック症候群の病態における脂肪細胞機能異常、脂肪細胞内グルココルチコイド活性化機構に注目し、病態把握やリスク評価に有用な新しい診断マーカーの開発、脂肪細胞機能関連遺伝子の解析によるメタボリック症候群の遺伝的背景の解明、グルココルチコイド活性化酵素を標的とする創薬に向けた基盤研究を推進する。

3. 研究の方法

- ・症例を対象としたレプチンの臨床試験
- ・新しい糖尿病モデルマウス作製、解析に

よるレプチン治療の有用性の検討

- ・遺伝子操作マウスおよび薬理学的手法を用いたレプチン中枢性シグナルとレプチン抵抗性の分子メカニズムの解析
- ・培養細胞を用いたアドレノメデュリンおよび11β-HSD1の脂肪細胞機能における意義の検討

4. 研究の主な成果

A) 脂肪萎縮症を対象としたレプチンのトランスレーショナルリサーチ

全身性脂肪萎縮症に対しレプチン治療を施行し、インスリン感受性の改善を伴う糖、脂質代謝の改善、インスリン標的臓器である肝臓および骨格筋における脂質含量の低下を確認した (*J Clin Endocrinol Metab* 92: 532-541, 2007)。これらの作用は5年以上の長期にわたり安定して認められ、試験期間中にレプチン治療によると考えられる明らかな副作用も認められなかった。以上より、脂肪萎縮症におけるレプチン補充治療の有用性、安全性が示された。

B) 脂肪萎縮症におけるレプチンによる糖脂質代謝改善作用のメカニズムの解明

レプチンの糖脂質代謝亢進作用における AMPK の意義は未だ不明な点が多い。脂肪萎縮性糖尿病モデルマウスにおける解析を実施した。その結果、脂肪萎縮性糖尿

病における糖脂質代謝異常に肝 AMPK 情報伝達系の異常が関与し、レプチンによる肝 AMPK 情報伝達系の活性化が糖脂質代謝亢進作用に関与する可能性が示唆された (投稿準備中)。

C) 2 型糖尿病におけるレプチンの治療薬としての有用性に関する検討

マウスにストレプトゾトシンと高脂肪食を負荷して 2 型糖尿病モデルマウス (STZ/HFD マウス) を作製し、レプチンの治療効果を検討した。2 週間のレプチン持続皮下投与 (20ng/g/hr) により、STZ/HFD マウスにおいて摂食抑制、約 5% の体重減少、インスリン感受性の改善を伴う血糖値の低下、血中中性脂肪、遊離脂肪酸濃度の正常化、総コレステロール濃度の有意な低下が認められた。2 型糖尿病におけるレプチンの抗糖尿病薬としての可能性が示された (*Diabetologia* 52: 675-683, 2009)。

D) レプチン抵抗性分子メカニズムの解明

骨格筋における AMPK の活性化が中枢神経系におけるレプチン抵抗性の評価系として有用であることが示唆された (*Diabetes* 54: 2365-2374, 2005)。

さらに、メラノコルチン受容体のアンタゴニスト、アゴニストの投与がそれぞれ骨格筋 AMPK および ACC のリン酸化の減弱・亢進を惹起すること、高脂肪食によりレプチン抵抗性を獲得したレプチン過剰発現トランスジェニックマウスに対するメラノコルチン受容体アゴニスト投与が減弱していた骨格筋 AMPK の再活性化をもたらす、糖脂質代謝を改善することを明らかにした (*Cell Metab* 5: 395-402, 2007)。

E) メタボリックシンドロームの基盤病態としての脂肪細胞機能異常の分子機構の解明

培養脂肪細胞を用いた脂肪細胞分化の転写制御カスケードのメカニズムの解明やアドレノメジュリンの脂肪組織における分泌調節のメカニズムを解明した。また、種々の炎症性サイトカインが 11β-HSD1 遺伝子発現を著明に増加させること、肥満者の 11β-HSD1 遺伝子発現が著明に亢進していることを明らかにした。さらに、少量の尿試料を検体として全身の細胞内グルココルチコイド活性化を評価する新しい臨床指標の開発を行い、肥満や痩せの病態把握、薬剤介入や原料治療における効果判定に有用である可能性を確認した。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

レプチン補充治療を 5 年以上の長期に継続し、優れた安全性および有効性 (インス

リン抵抗性や脂肪肝、高中性脂肪血症) を確認した。トランスレーショナルリサーチのプロトタイプとして高い評価を受けている。脂肪萎縮症におけるレプチンの臨床応用が突破口となり、広範な糖尿病領域でのレプチンの臨床応用が期待できる。

また本研究では骨格筋における AMPK の活性化が中枢神経系におけるレプチン抵抗性の評価系として有用であることを明らかにした。またレプチン抵抗性における視床下部メラノコルチン系の意義を明らかにしており、今後、レプチン抵抗性改善薬の開発およびメタボリックシンドローム領域における幅広いレプチンの臨床応用の実現が期待できる。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

1. T. Kusakabe, K. Ebihara, **K. Nakao** (12 人中 12 番目) . Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia*. 52: 675-683, 2009.
2. K. Ebihara, **K. Nakao** (15 人中 15 番目) . Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 92:532- 541, 2007.
3. T. Tanaka, H. Masuzaki, **K. Nakao** (13 人中 13 番目) . Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 55:395-402, 2007.
4. T. Tanaka, H. Masuzaki, **K. Nakao** (21 人中 21 番目) . Skeletal muscle AMPK phosphorylation parallels metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification. *Diabetes*. 54: 2365-2374, 2005.
5. K. Ebihara, H. Masuzaki, **K. Nakao**. Efficacy of long-term leptin-replacement therapy for lipoatrophic diabetes in Japan. *N Engl J Med*. 351: 615-616, 2004.

ホームページ

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/index-jp.html>