

〈1〉 エストロゲンによる肥満制御機構の解明

Estrogen and obesity in women; hormonal regulation of energy metabolism

東京大学医学部附属病院循環器内科 上田 和孝

<研究目的>

女性において、肥満や糖尿病などの代謝異常の発症頻度は閉経後に急激に増加するが、この現象の主要な原因の一つとしてエストロゲンの枯渇に伴うエストロゲンシグナルの変化が考えられている。我々は多彩なエストロゲンシグナルの中で、近年新たに見出された"rapid non-genomic シグナル経路"のみを特異的にブロックした遺伝子改変マウスを樹立した。本研究では、このマウスを用いてエストロゲンによるエネルギー代謝制御のメカニズムを解明することを目的とする。

<研究方法・結果>

エストロゲン受容体 (ER) α の rapid non-genomic シグナル経路を特異的にブロックした遺伝子改変マウス (KRRKI マウス) において、顕著な体重増加と耐糖能異常が認められた。本マウスにおいては野生型マウスに比べ食餌量に違いを認めなかったが、代謝チャンバーを用いた検討で、エネルギー代謝と自発的活動性が低下していることが明らかとなった。さらに本マウスでは室温下での体温が低下しており、寒冷環境での熱産生能も大きく低下していた。

若年時や寒冷刺激時には、本来エネルギー貯蓄の役割を持つ白色脂肪において、エネルギーを消費し熱産生を促す褐色脂肪様の性質を持つ成分が出現することが知られており、白色脂肪の褐色化 (browning) と呼ばれる。KRRKI マウスにおいては内臓白色脂肪において browning のマーカー遺伝子の発現が顕著に低下していた。さらに、白色脂肪組織においては、交感神経からの刺激で増加するリン酸化 CREB の発現が低下しており、browning を制御する主要な経路である交感神経からの入力低下していることが示唆された。

哺乳類の熱産生能や自発的活動性の制御には脳視床下部が深く関わっている。今回我々は、リン酸化キナーゼアレイを用いたプロファイリングで、本マウスの視床下部組織において複数のキナーゼのリン酸化が増加しており、中でも、エネルギー代謝異常と深く関わる AMPK や Akt のリン酸化が増加していることを見出した。さらに本マウスにおいては、主要なホスファターゼである PP2A の活性が低下していることが分かった。PP2A の活性化剤 (FTY720) を本マウスに脳室内投与すると、視床下部における Akt や AMPK のリン酸化が抑制され、エネルギー代謝が改善し肥満と耐糖能異常が著明に改善した。

<考察と結論>

本研究から、エストロゲンによるエネルギー代謝機構として、視床下部における ER α の rapid non-genomic シグナル経路が重要な役割を果たしており、その中でも rapid シグナルによって活性化される PP2A が AMPK や Akt のリン酸化を抑制することでエネルギー代謝を制御

している可能性が示された。本研究によって明らかになった結果をもとに、閉経後女性における、より効果的でより副作用の少ない肥満改善薬の開発に繋がることが期待される。

参考文献

1. Kazutaka Ueda, et al. Non-nuclear Estrogen Receptor Signaling Mediates Metabolic Homeostasis via Central Activation of Protein Phosphatase 2A. 投稿準備中