

記者発表(Cell Metabolism 7月10日号掲載予定)



「抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチンの 食欲調節作用の発見」

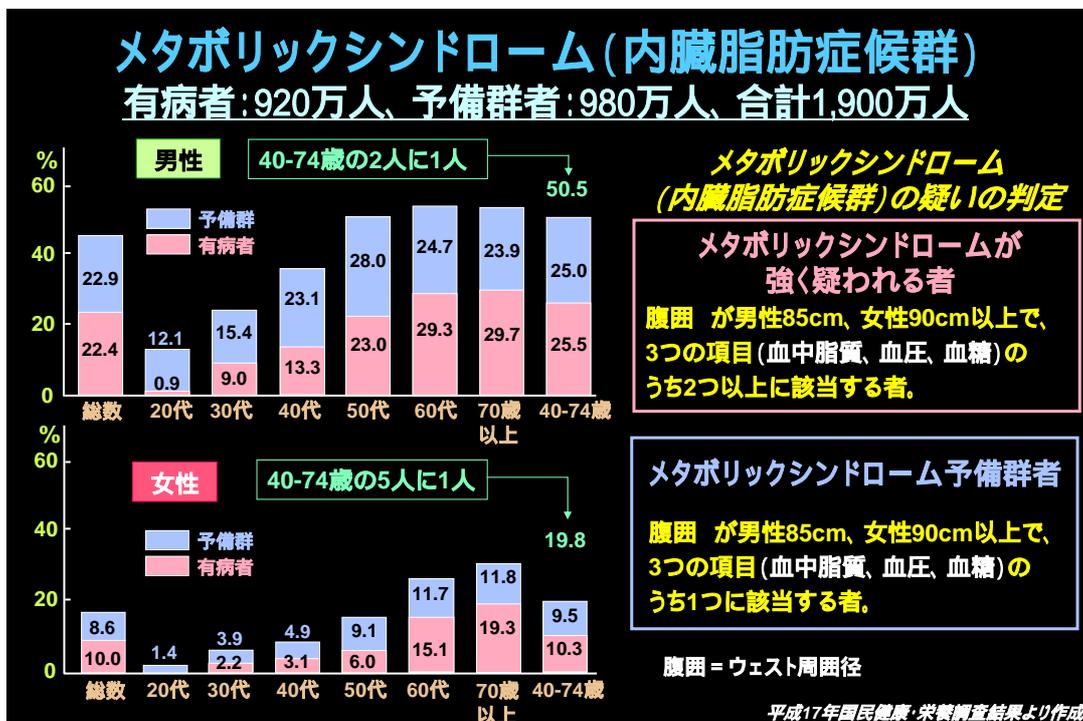
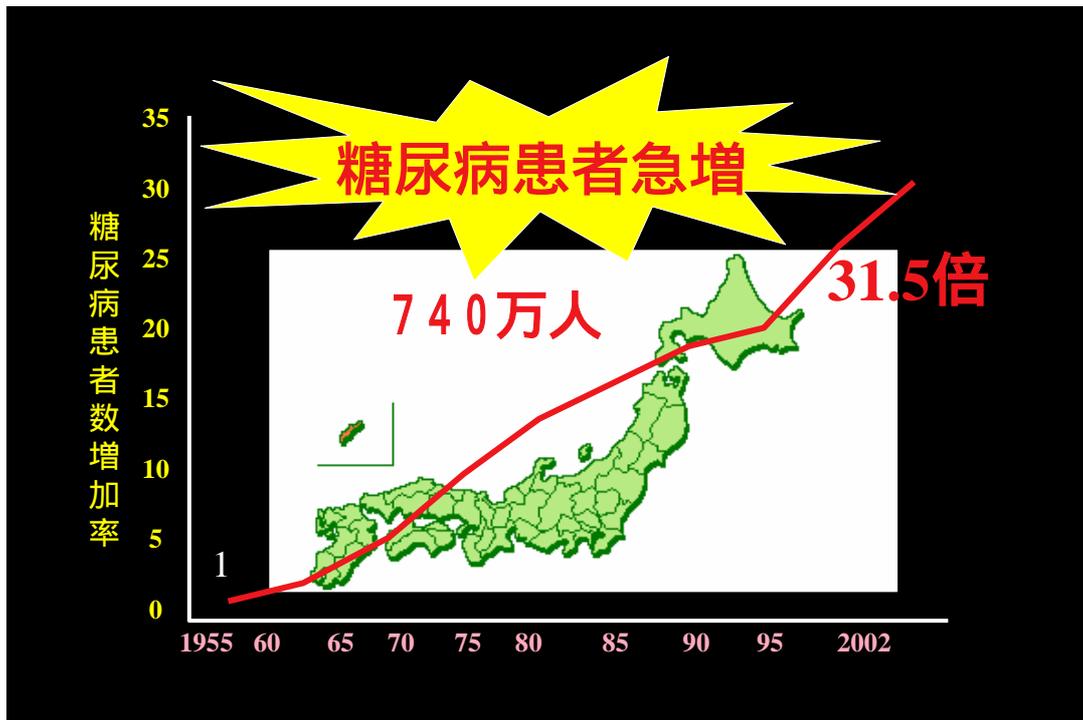
東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇 孝
(東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 窪田直人)



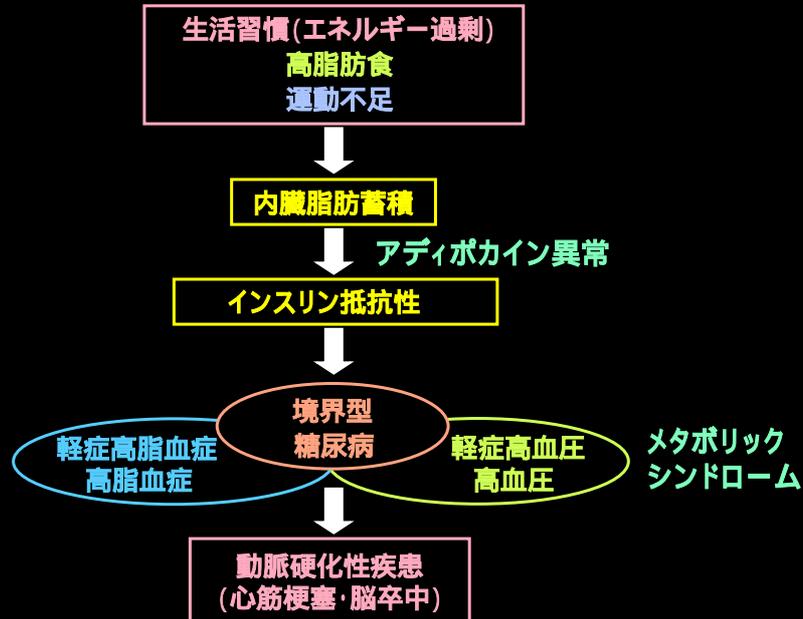
平成19年7月9日(月) 17:00~18:00
東京大学医学部附属病院中央診療棟2 7階中会議室

抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチンの 食欲調節作用の発見

1. 糖尿病とメタボリックシンドロームの病態
2. 糖尿病とメタボリックシンドロームの鍵分子としてのアディポネクチンの意義
3. アディポネクチンが脳に作用し、食欲やエネルギー代謝を調節するメカニズムの解明
4. 脳の抗アディポネクチン作用を標的とした新しい抗肥満・抗糖尿病薬の開発に向けたアプローチ



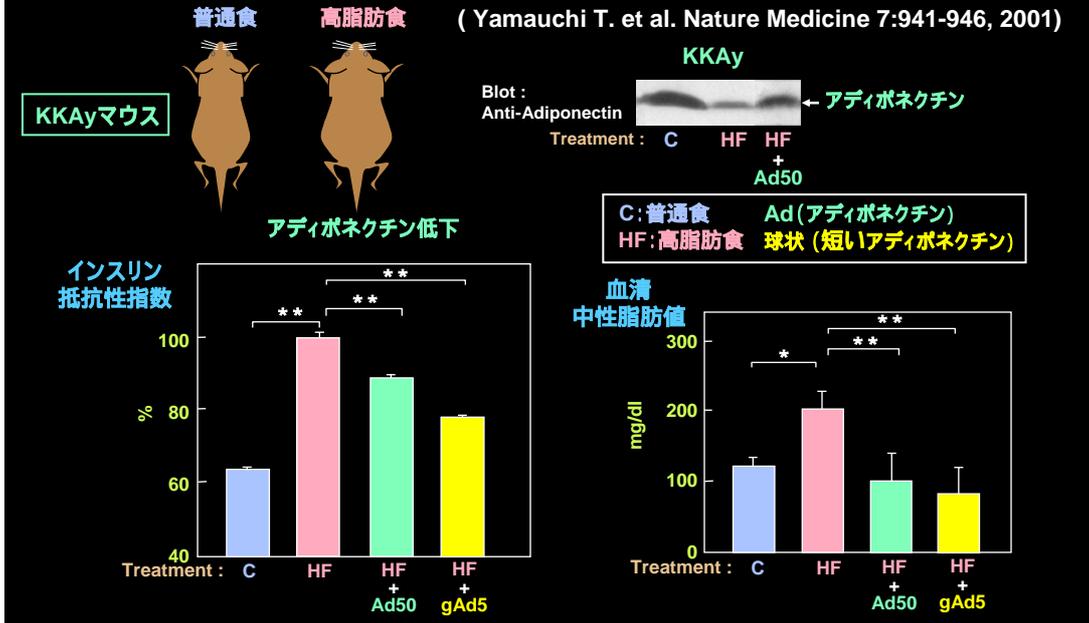
エネルギー過剰の生活習慣は内臓脂肪蓄積・インスリン抵抗性を介しメタボリックシンドロームの原因となる



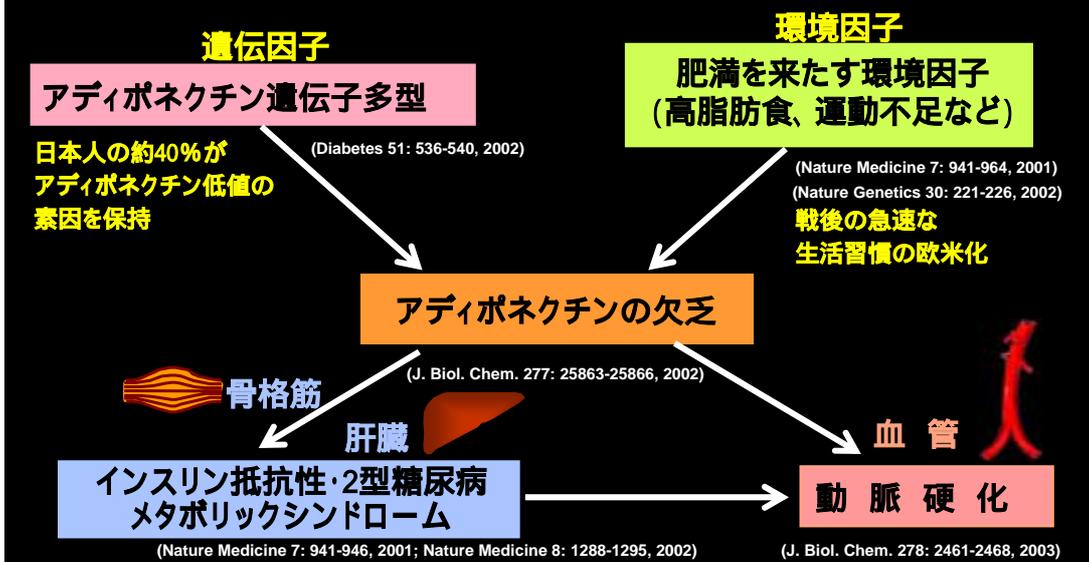
抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチンの食欲調節作用の発見

1. 糖尿病とメタボリックシンドロームの病態
2. 糖尿病とメタボリックシンドロームの鍵分子としてのアディポネクチンの意義
3. アディポネクチンが脳に作用し、食欲やエネルギー代謝を調節するメカニズムの解明
4. 脳の抗アディポネクチン作用を標的とした新しい抗肥満・抗糖尿病薬の開発に向けたアプローチ

2型糖尿病モデルマウスで高脂肪食による肥満はアディポネクチンを低下させるが、その補充によりメタボリックシンドロームは部分的に改善した

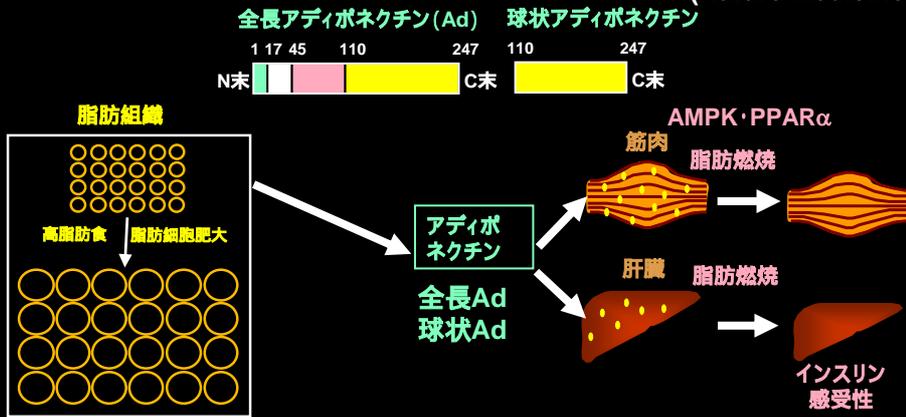


アディポネクチンの遺伝的・後天的欠乏は2型糖尿病・メタボリックシンドローム・心血管病の主要な原因である
(アディポネクチン仮説: J.Clin.Invest. 116: 1784-1792, 2006)



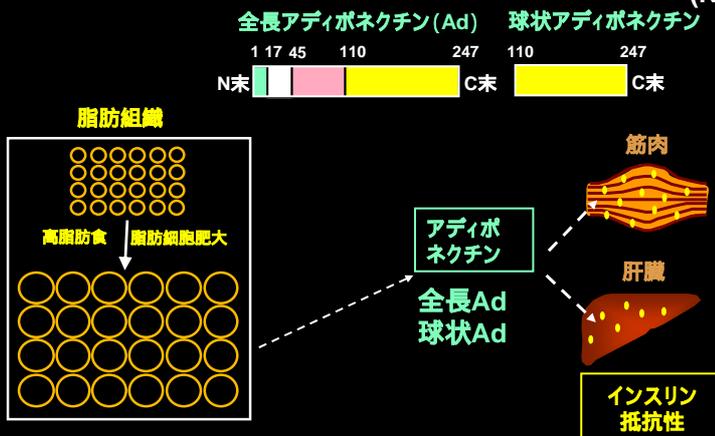
小型脂肪細胞から出る善玉物質(アディポネクチン)は 脂肪を燃焼してインスリンの働きを助ける

(Nature Medicine, 2002)



小型脂肪細胞から出る善玉物質(アディポネクチン)は 脂肪を燃焼してインスリンの働きを助ける

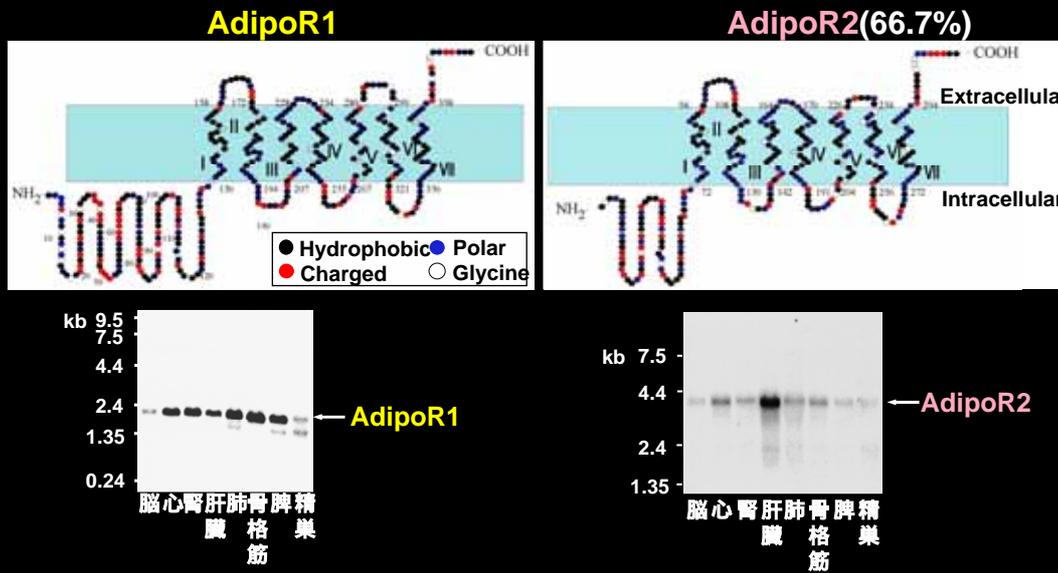
(Nature Medicine, 2002)



肥大脂肪細胞からはアディポネクチンが出にくくなり
脂肪燃焼がおさえられインスリン抵抗性となる

二つのアディポネクチン受容体のクローニング (Nature 423:762-768, 2003)

アディポネクチン受容体AdipoR1及びAdipoR2はN末側が細胞内に、C末側が細胞外に存在する7回膜貫通型蛋白と予測される



抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチンの食欲調節作用の発見

1. 糖尿病とメタボリックシンドロームの病態
2. 糖尿病とメタボリックシンドロームの鍵分子としてのアディポネクチンの意義
3. アディポネクチンが脳に作用し、食欲やエネルギー代謝を調節するメカニズムの解明
4. 脳の抗アディポネクチン作用を標的とした新しい抗肥満・抗糖尿病薬の開発に向けたアプローチ

今回の論文の発表内容

Cell Metabolism
Article



Adiponectin Stimulates AMP-Activated Protein Kinase in the Hypothalamus and Increases Food Intake

「アディポネクチンは視床下部のAMPキナーゼを活性化し食欲を促進する。」

(Cell Metabolism 7月10日号掲載予定)

今回の論文の著者

窪田 直人¹, 矢野 互[†], 窪田 哲也[†], 山内 敏正¹, 伊藤 晋介¹, 熊谷 洋紀¹
小園 秀樹¹, 高本 偉碩¹, 岡本 士毅², 志内 哲也², 鈴木 亮¹, 佐藤 秀実¹
土田 敦¹, 諸井 雅男³, 杉 薫³, 野田 哲生⁴, 海老沼 宏幸⁵, 上田 陽一⁶
近藤 龍也⁷, 荒木 栄一⁷, 江崎 治⁸, 永井 良三⁹, 戸辺 一之¹, 寺内 康夫¹⁰
植木 浩二郎¹, 箕越 靖彦², 門脇 孝^{1*}

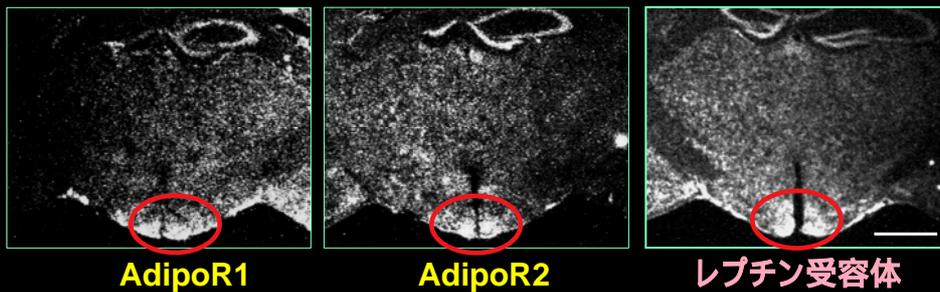
† : コ・セカンドオーサー

* : 責任著者

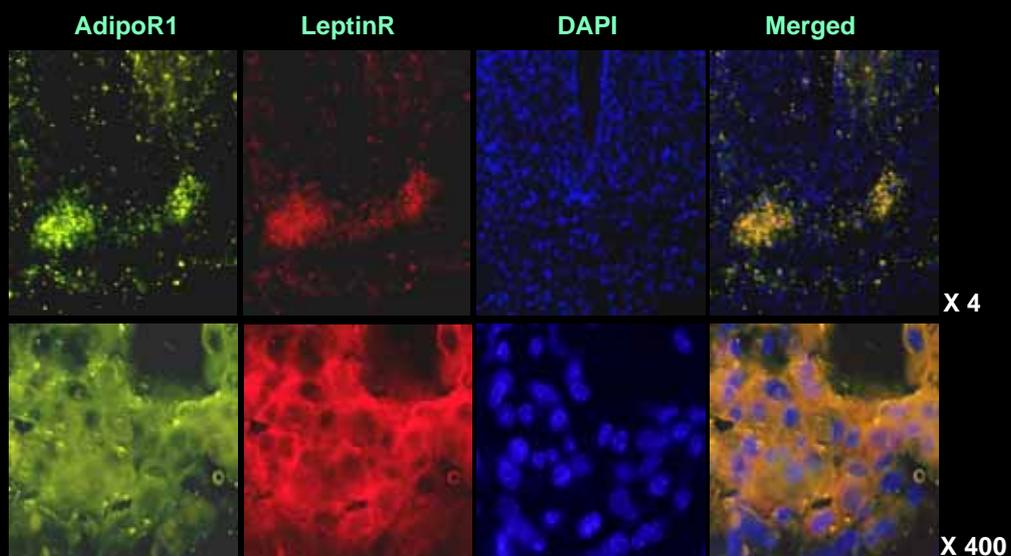
- 1 東京大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科
- 2 生理学研究所
- 3 東邦大学大橋病院循環器内科
- 4 癌研究会癌研究所細胞生物部
- 5 第一化学薬品
- 6 産業医科大学第一生理学
- 7 熊本大学医学薬学研究部代謝内科学
- 8 独立行政法人国立健康栄養研究所
- 9 東京大学大学院医学系研究科循環器内科
- 10 横浜市立大学分子内分泌・糖尿病内科学

アディポネクチン受容体(AdipoR1、AdipoR2)は、レプチン受容体とほぼ同じ部位(視床下部の特に弓状核の部分)に多く認められた

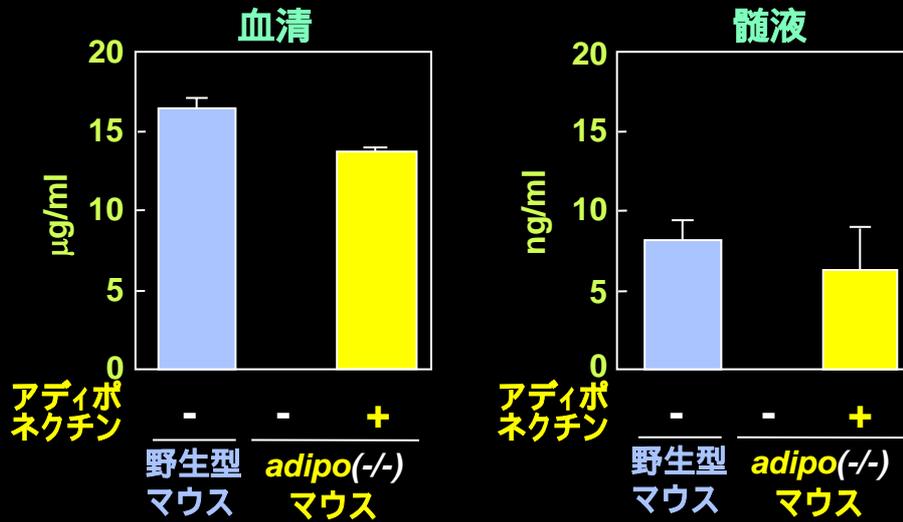
In Situ Hybridization



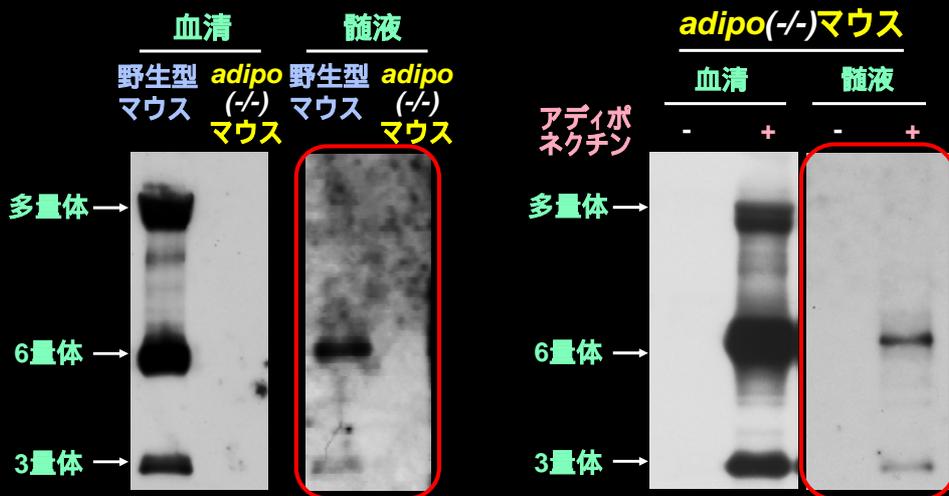
AdipoR1は、弓状核においてレプチン受容体と colocalizeしていた



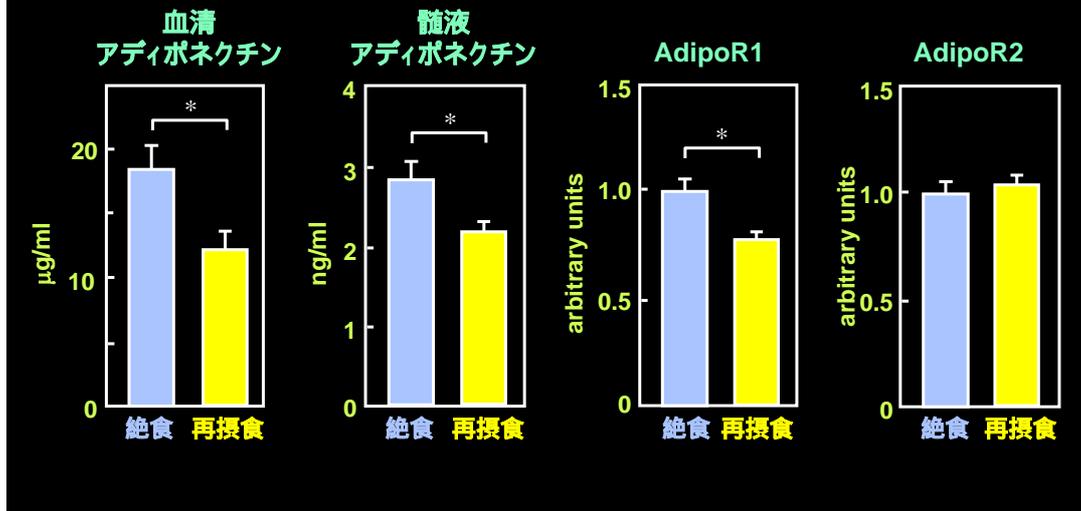
アディポネクチンは髄液中に存在し、
 静注により髄液中に移行した



血清中とは異なり、髄液中には高分子量アディポネクチンは存在せず、
 6量体と3量体のみが存在した



血中や髄液中のアディポネクチン濃度、視床下部における AdipoR1の発現は、絶食時に高く再摂食後に低下した



視床下部におけるAMPK活性と摂食

摂食抑制物質

レプチン
 インスリン
 グルコース
 C75(摂食抑制化合物)
 MC3/4Rアゴニスト



視床下部

AMPK
 ACC
 Malonyl CoA
 食欲低下

摂食亢進物質

AICAR
 AGRP
 グレリン



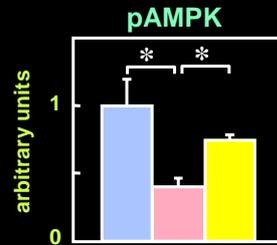
視床下部

AMPK
 ACC
 Malonyl CoA
 食欲亢進

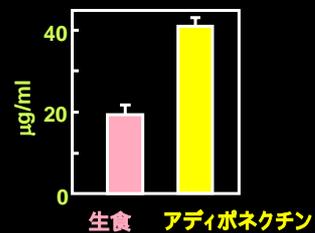
(Minokoshi et al. Nature, 2004: Anderson et al. JBC, 2004: kim et al. JBC, 2004)

再摂食によって低下したAMPKはアディポネクチンの静注によって増加した

視床下部弓状核



血清 アディポネクチン

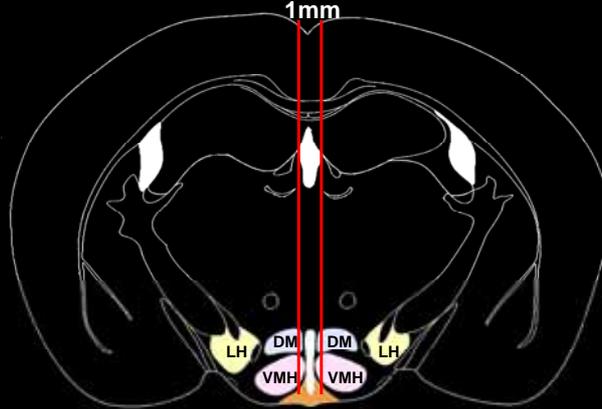


アディポネクチンによるリン酸化AMPKの増加はAdipoR1siRNAによって減弱した

視床下部弓状核

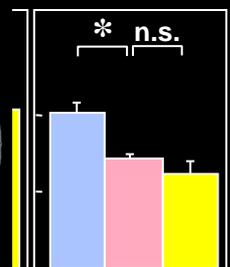
1mm

LacZ | pAMPK
| AMPK
AdipoR1 siRNA | pAMPK
| AMPK



AdipoR1siRNA or AdipoR2siRNA

pAMPK



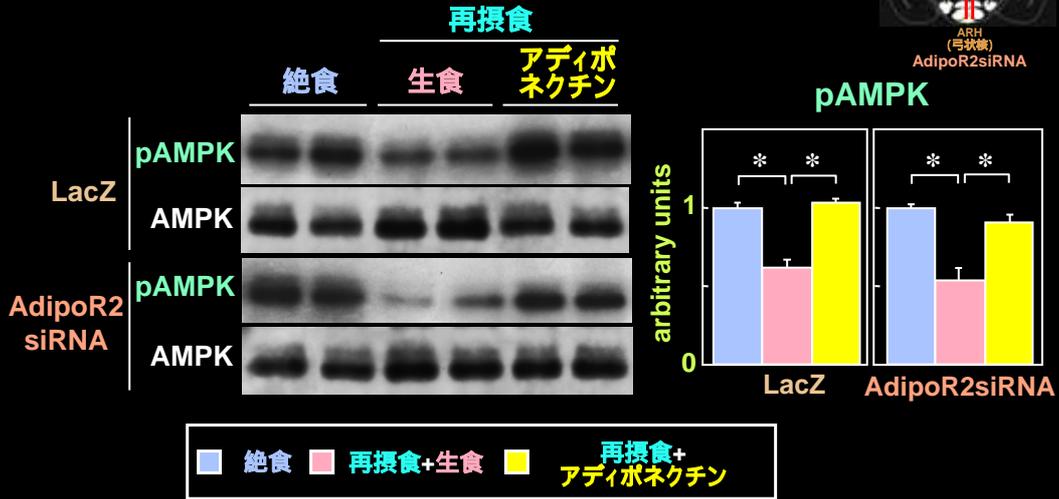
AdipoR1siRNA



ARH (弓状核)
AdipoR1siRNA

アディポネクチンによるリン酸化AMPKの増加は AdipoR2siRNAでは変化が認められなかった

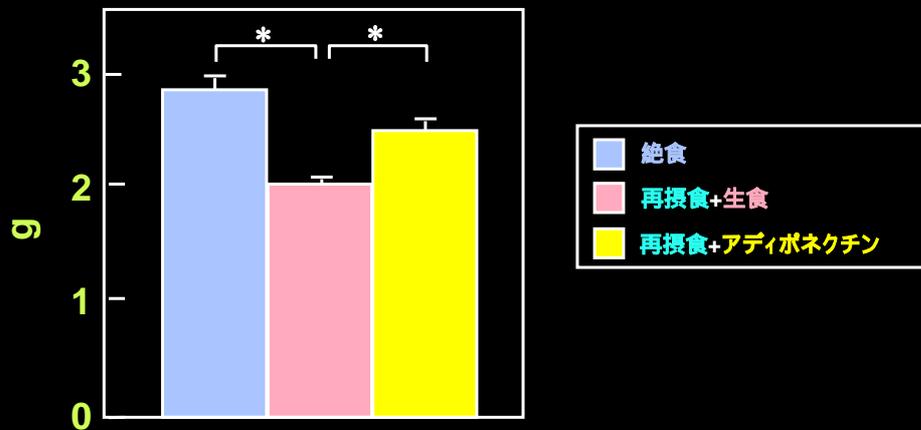
視床下部弓状核



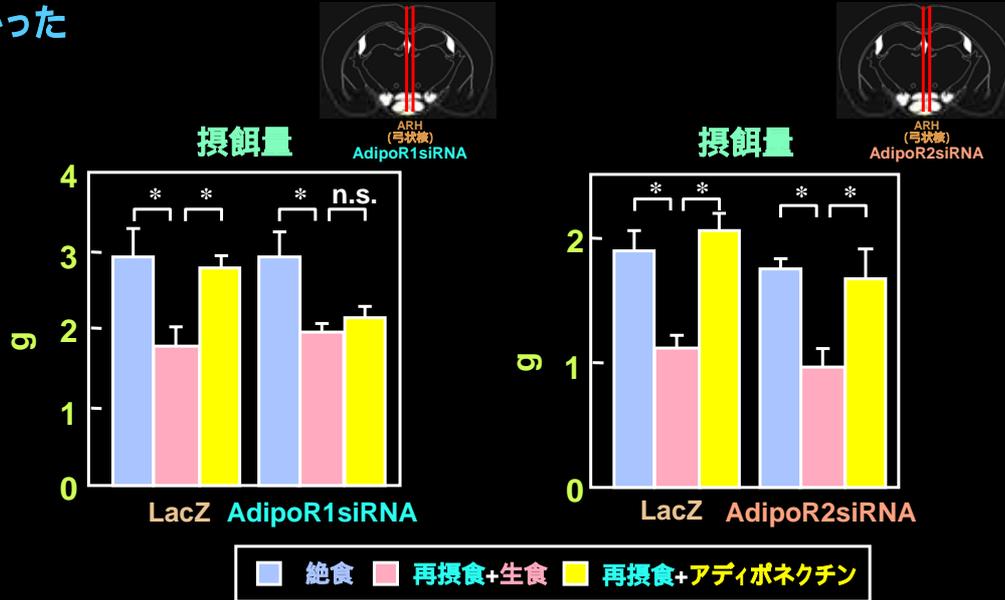
アディポネクチンは再摂食後の摂餌量を増加させた



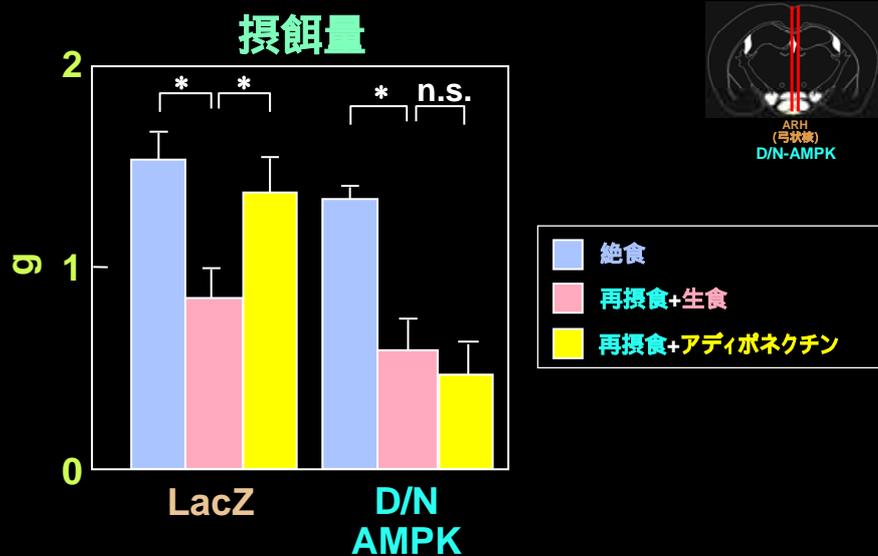
摂餌量



アディポネクチンによる摂餌量の増加はAdipoR1siRNAによって認められなくなったが、AdipoR2siRNAでは変化が認められなかった

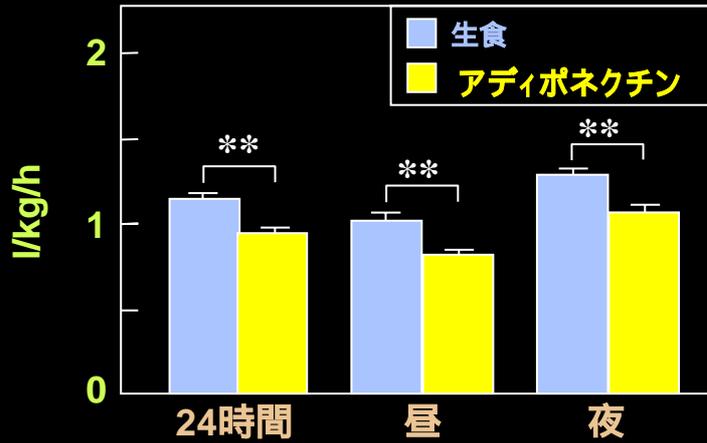


アディポネクチンによる摂餌量の増加は dominant-negativeAMPK によって減弱した

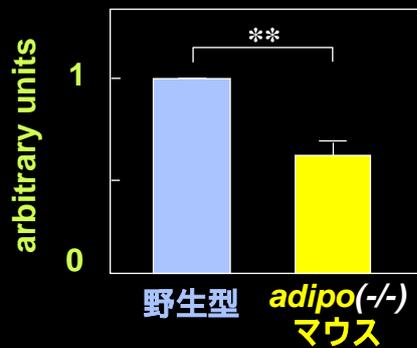
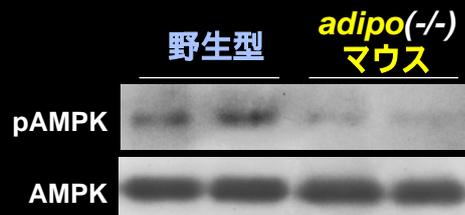


アディポネクチンは酸素消費量を低下させた

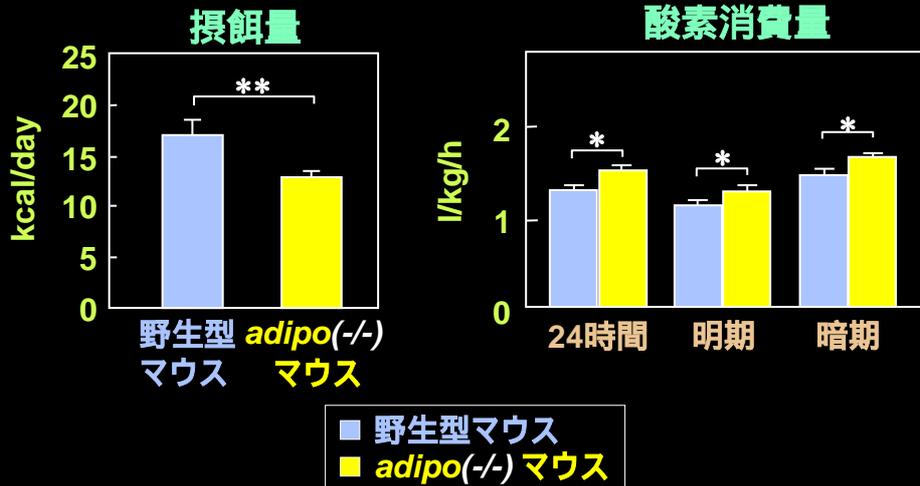
酸素消費量



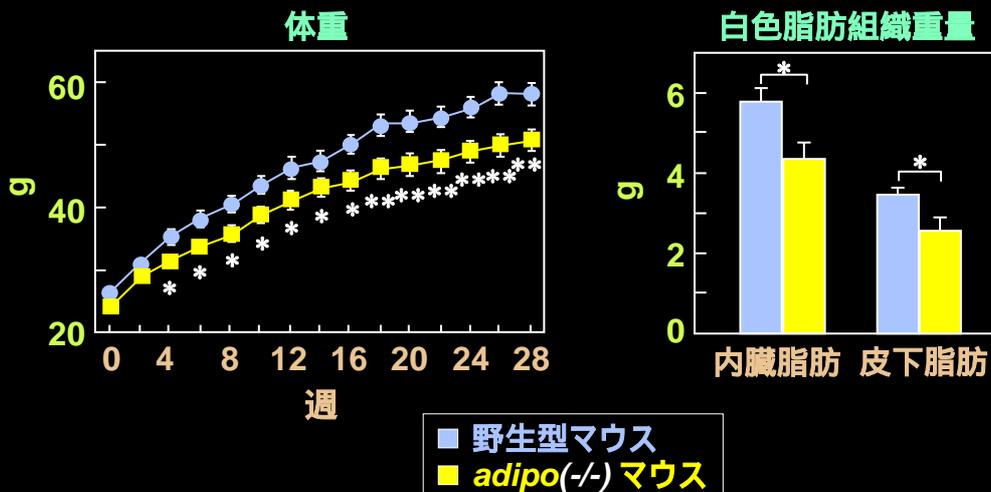
アディポネクチン欠損マウスでは視床下部弓状核におけるAMPKのリン酸化のレベルが低下していた



アディポネクチン欠損マウスは高脂肪食下において、野生型マウスに比し、摂餌量の低下と基礎代謝の亢進が認められた



アディポネクチン欠損マウスは高脂肪食下において野生型に比し体重や白色脂肪組織重量の増加が有意に抑制されていた



今回の論文の結論

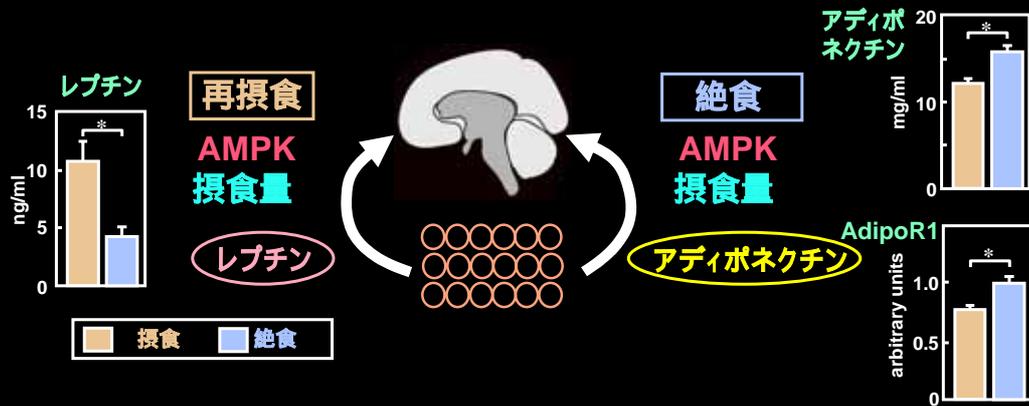
絶食時、髄液中のアディポネクチンや視床下部におけるAdipoR1の発現が上昇し、これが視床下部弓状核のAMPK活性化を介して食欲を増加させ、エネルギー消費を低下させる。

本研究の意義

- 1、アディポネクチンの生理的役割が明らかとなった。
摂食の調節
中長期的な脂肪量の調節
- 2、アディポネクチンの病態生理的役割が明らかとなった。
- 3、アディポネクチンの進化における役割が明らかとなった。

1、アディポネクチンの生理的役割 — 摂食の調節 —

視床下部AMPK活性に対して正反対の作用を持つレプチンとアディポネクチンが、絶食・再摂食に伴い、逆方向に変動し摂食を調整する



摂食後、血中レプチンは増加しその結果AMPK活性は抑制され摂食量は低下する。一方絶食時は血中のアディポネクチン、視床下部のAdipoR1の発現が増加しその結果AMPKが活性化し摂食量が増加する。

1、アディポネクチンの生理的役割 — 中長期的な脂肪量の調節 —

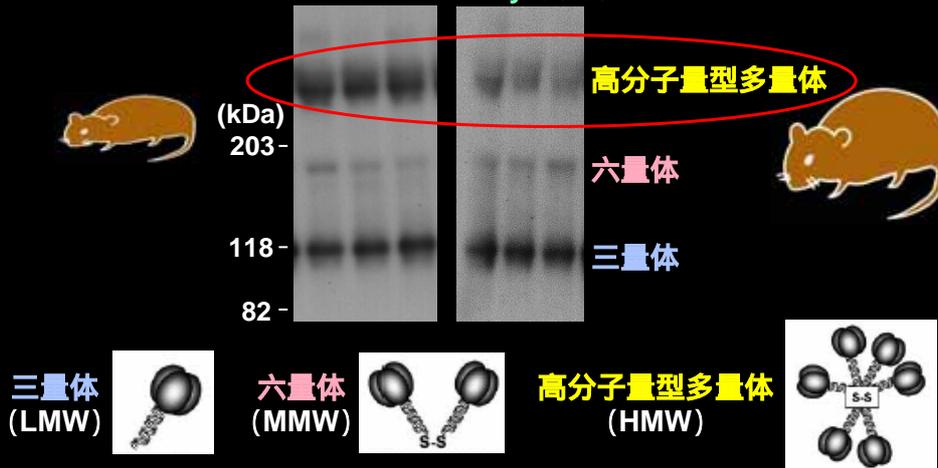
	満腹シグナル (Satiety signal)	空腹シグナル (Starvation signal)
短期的な脂肪量の調節 (消化管ホルモン) (アディポカイン)	GLP1 レプチン	グレリン アディポネクチン
中・長期的な脂肪量の調節 (アディポカイン)	レプチン	アディポネクチン

1、アディポネクチンの生理的役割 — 中長期的な脂肪量の調節 —



2、アディポネクチンの病態生理的役割

KKマウス KKAyマウス



(Diabetes 54:3358-3370, 2005)

肥満の進行に伴って血中の高分子量型多量体アディポネクチンは低下するが、六量体、三量体アディポネクチンは低下しない

抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチンの 食欲調節作用の発見

1. 糖尿病とメタボリックシンドロームの病態
2. 糖尿病とメタボリックシンドロームの鍵分子としてのアディポネクチンの意義
3. アディポネクチンが脳に作用し、食欲やエネルギー代謝を調節するメカニズムの解明
4. 脳の抗アディポネクチン作用を標的とした新しい抗肥満・抗糖尿病薬の開発に向けたアプローチ

脳の抗アディポネクチン作用を標的とした新しい 抗肥満・抗糖尿病薬の開発に向けたアプローチ

1. 脳にしか存在しない受容体に対するAdipoR1アンタゴニスト
2. 脳でのみ作用する物質と結合させたAdipoR1アンタゴニスト
3. 脳でAdipoR1アンタゴニスト、脂肪、骨格筋でAdipoR1アゴニストとして作用する物質
(例:ラロキシフェン)
4. 高分子量型アディポネクチンのみを増加させるような物質

総括

本研究によってアディポネクチンの生理的役割が解明された。すなわちアディポネクチンは儉約遺伝子として機能し、飢餓の時代を生き延びるうえで必須であった。ところが、エネルギー過剰の現代では肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病発症の原因となっている。この進化における遺伝子の機能と今日の環境のミスマッチによる病態の解決には、中枢におけるアディポネクチン作用の過剰と、末梢におけるアディポネクチン作用の低下を共に改善する必要がある。