

氏 名	佐 藤 哲 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2110 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Central Regulation of Energy Homeostasis by Leptin. (レプチンによる中枢性エネルギー代謝調節機構に関する研究) (主査)
論文調査委員	教授 橋本信夫 教授 北 徹 教授 中尾一和

論 文 内 容 の 要 旨

肥満遺伝子産物であるレプチンは、脂肪組織より分泌され主に視床下部に存在するレプチン受容体を介して摂食抑制及びエネルギー代謝亢進作用をもたらすことにより、肥満の制御に関与する¹⁾と考えられている。本研究では、肥満におけるレプチンの病態生理的意義を明らかにするために、視床下部性肥満モデル動物である視床下部腹内側核 (VMH) 破壊ラットを作製し、レプチンの生合成・分泌とレプチンの摂食及び体重増加抑制作用を検討した。更にレプチンの中枢作用と視床下部作用部位を明らかにするために、レプチンの側脳室内及び視床下部神経核内投与の摂食量と体重変化に及ぼす影響を検討した。

1. VMH破壊ラットにおけるレプチンの病態生理的意義の検討

8週齢の雄性Sprague-Dawley (SD) ラットを用いて脳定位的電気破壊によりVMH破壊ラットを作製した。VMH破壊ラットは破壊後1日目より著明な過食と高インスリン血症を呈し、破壊後30日目では非破壊ラットの約2倍の体重増加を認めた。ノーザンブロット法によりVMH破壊ラットは肥満の進行とともに腸間膜と皮下脂肪組織におけるレプチン遺伝子発現の著しい亢進を認めた。一方、副睾丸周囲脂肪組織では有意な変化は認められず、レプチン遺伝子発現調節は脂肪組織の解剖学的部位により異なることが示唆された。ラットのレプチン特異的ラジオイムノアッセイを開発し血中レプチン濃度を測定したところ、VMH破壊ラットでは破壊後30日目に非破壊ラットの約10倍の上昇が認められた。ヒトのレプチンcDNA塩基配列に基づいて作製したリコンビナントレプチンを静脈内あるいは側脳室内投与することにより、非破壊ラットでは摂食量と体重の著明な減少が認められたが、VMH破壊ラットでは明らかな摂食量と体重増加の抑制は認められなかった。以上より、VMH破壊ラットではレプチンの生合成・分泌の亢進が認められるものの、レプチンの摂食及び体重増加抑制作用が消失していることにより肥満が進行すると考えられた。又、レプチンの摂食及び体重増加抑制作用は少なくともVMHを介することが示唆された。

2. レプチンの飽食因子としての視床下部作用部位の検討

8週齢の雄性SDラットにレプチンを側脳室内投与することにより、用量依存性に摂食量と体重増加の抑制が認められた。摂食行動やエネルギー代謝調節に重要であることが知られている視床下部弓状核 (Arc), VMH, 外側野 (LH) の両側にレプチンを直接投与し、24時間後の摂食量と体重変化を測定した。Arcへのレプチン投与では生食投与と比較して用量依存性に著明な摂食及び体重増加抑制作用が認められ、この効果は側脳室内投与時よりも強力であった。VMH, LHへのレプチン投与にても、弱いながらも有意な抑制効果が認められた。以上より、Arcがレプチンの飽食因子としての主要な視床下部作用部位であることが示唆された。

本研究により、脂肪組織に由来するレプチンが末梢のエネルギー代謝の情報を視床下部神経核に伝達し、肥満を制御するフィードバック系の存在が明らかとなり、レプチンの作用障害が肥満の発症・進展の原因となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

レプチン、脂肪組織より分泌され、視床下部を介して摂食抑制及びエネルギー代謝亢進をもたらすと考えられている。本研究では、肥満におけるレプチンの病態生理的意義を解明するために、視床下部性肥満モデル動物である視床下部腹内側核 (VMH) 破壊ラットを作製し、レプチンの生合成・分泌と摂食及び体重増加抑制作用を検討した。更に、視床下部作用部位を明らかにするために、レプチンの視床下部神経核内投与による摂食量と体重変化を検討した。

VMH破壊ラットではレプチンの生合成・分泌の亢進が認められるものの、レプチンの摂食及び体重増加抑制作用が消失しており、レプチンの作用障害がVMH破壊ラットの肥満の形成に寄与することが示唆された。

更に視床下部弓状核 (Arc), VMH, 外側野 (LH) にレプチンを直接投与したところ、Arcへの投与により最も強力な摂食及び体重増加抑制作用が認められ、Arcがレプチンの主要な直接作用部位であることが示唆された。

以上の研究は、末梢と中枢を結ぶレプチンをメディエーターとした新しい肥満の制御機構及びその視床下部内作用機序の解明に貢献し、肥満の発症におけるレプチンの病態生理的意義の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年2月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。