

令和2年7月17日

報道機関 各位

2種類の摂食抑制ペプチドの相互作用を解明

国立大学法人富山大学池田真行理事・副学長および富山大学学術研究部理学系望月貴年教授、森岡絵里 助教らの研究グループは、摂食抑制ペプチドとして知られるコレシストキニンとレプチンが、視床下部ニューロンの細胞内情報伝達レベルにおいて、共役的な関係にあることを初めて明らかにしました。コレシストキニンとレプチンの受容体が、摂食行動の抑制に関与することは知られていましたが、両者の相互作用については不明な点が多くありました。今回の研究成果は、肥満症のメカニズム解明や新たな治療戦略の確立に繋がるものと期待されます。

本成果は、英国の電子ジャーナル「Scientific Reports」において、英国時間 2020 年 7 月 20 日 10 時（日本時間 20 日 18 時）に掲載されました。

ポイント

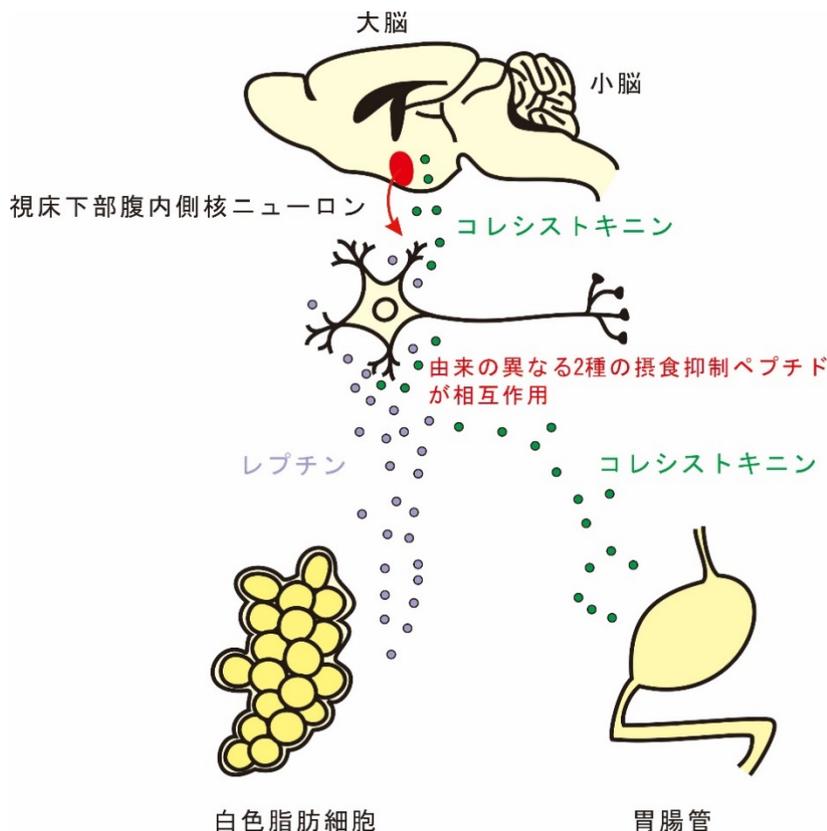
- ・コレシストキニンとレプチンが、視床下部腹内側核（VMN）ニューロンに直接作用することを発見
- ・レプチンはコレシストキニン応答を増大し、コレシストキニンはレプチン応答を抑制することを観察
- ・ラットの摂食行動調節においても、これら2種の摂食抑制ペプチドが共役的に VMN ニューロンに働いていることを証明

1. 背景

肥満は、糖尿病、高血圧、脂質異常、動脈硬化などの生活習慣病の発症に深く関与すると考えられており、その治療法の開発が期待されています。十分に食べると、体内では摂食抑制ペプチドが分泌され、これにより過度の摂食を抑制するための「満腹」情報が伝達されることが知られています。主に胃腸管から分泌されるコレシストキニンと、白色脂肪細胞から分泌されるレプチンは、共にペプチドホルモンとして満腹・食欲制御に働くことが知られています。末梢神経系での作用についての研究が進む中、これらの中樞作用や相互作用については不明な点が多くありました。

2. 研究の内容

コレシストキニンとレプチンは共に摂食抑制ペプチドとして知られているため、これらは相加的あるいは相乗的に、摂食制御ニューロンを調節すると考えられてきました。コレシストキニン受容体は刺激に対して細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させることで情報伝達を行うのに対し、レプチン受容体は刺激に対して主に転写因子 (STAT3) 等のリン酸化を促進し情報伝達を行うことが知られています。本研究は受容体を強制発現させたモデル細胞、視床下部腹内側核 (VMN) ニューロン活動記録およびラットを用いた動物実験により、コレシストキニンとレプチンの細胞内情報伝達レベルにおける共役について解析を行いました。その結果、(i) レプチン刺激を行った後にコレシストキニン刺激を行うと、細胞内 Ca^{2+} 応答や神経興奮が増大することや、(ii) コレシストキニン刺激を行った後にレプチン刺激を行うと、核内 STAT3 凝集が抑制されることを明らかにしました。つまり、細胞内情報伝達レベルにおける方向性をもった共役関係が明らかとなりました。なお、実験には富山大学大学院生命融合科学教育部の博士課程1年小泉隼人ほか4名の大学院生が取り組みました。



[研究成果の概要図]

体は満腹を察知すると、白色脂肪細胞からレプチンを、胃腸管や脳からコレシストキニンを摂食抑制ペプチドとして分泌します。本研究では、これら2種のペプチドが視床下部腹内

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL)076-445-6028
(FAX)076-445-6063

側核ニューロンに作用し、満腹制御のために、細胞内情報伝達のレベルで共役していることを明らかにしました。

3. 今後の予定

レプチンやコレシストキニンはいペプチドであり、そのものを経口投与しても分解されやすいです。一方で、これらの働きを真似る小分子は、分解を免れて摂食抑制作用が期待できるために、抗肥満薬としての開発が進められています。今回の研究は、レプチンはコレシストキニンの作用を増大し、コレシストキニンはレプチンの作用を抑制することを示しました。つまり、闇雲にこうした薬（開発中）を乱用しても、相加的・相乗的な効果が得られにくいことを示唆しています。一般に、短期の満腹応答にはコレシストキニンが、長期の満腹応答にはレプチンが関与すると考えられているので、そうしたタイミングを考慮した投薬戦略が求められると思われます。また、候補薬のヒトでの体内動態の解析が重要となってくるものと思われます。

4. 発表雑誌

【雑誌名】Scientific Reports（サイエンティフィック・リポート）

【著者名】Hayato Koizumi, Shahid Mohammad, Tomoya Ozaki, Kiyokazu Muto, Nanami Matsuba, Juhyon Kim, Weihong Pan, Eri Morioka, Takatoshi Mochizuki & Masayuki Ikeda.

【論文名】Intracellular interplay between cholecystokinin and leptin signaling for satiety control in rats.(ラットの満腹制御におけるコレシストキニンとレプチンの細胞内情報伝達にみられる相互作用)

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 理事・副学長 池田真行（イケダ マサユキ）

TEL. 076-445-6636（池田）または 076-445-6632（助教・森岡絵里）

e-mail msikeda@sci.u-toyama.ac.jp