



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

平成 30 年 6 月 28 日

学校法人 東北医科薬科大学

過食・肥満による糖尿病発症を抑制する方法を発見 —糖脂質ガングリオシドが摂食シグナルを調節する—

【概要】

東北医科薬科大学 分子生体膜研究所 機能病態分子学教室の井ノ口 仁一教授、稲森 啓一郎准教授らの研究グループは、東北大学大学院医学系研究科、日本ベーリンガーインゲルハイムとの共同研究により、過食・肥満モデルマウスから糖脂質ガングリオシドを無くすことで、肥満・糖尿病発症が抑制されることを発見しました(図 1)。本研究の成果が新しい抗肥満薬や治療戦略の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は 2018 年 6 月 7 日付けで国際専門誌 *Journal of Lipid Research* 誌 (doi:10.1194/jlr.M085753) のオンライン版で掲載されました。

なお、本研究は、JSPS 科研費 16H04767, 26440061, 上原記念生命科学財団研究助成金, 加藤記念バイオサイエンス振興財団研究助成, 鈴木謙三記念医学応用財団調査研究助成, ノバルティス研究奨励金の助成を受けて行われました。

【研究背景】

過栄養や運動不足に代表される現代の生活習慣により肥満が増加し、糖尿病や心臓及び血管の病気の危険因子として、メタボリックシンドロームが注目されています。メタボリックシンドロームにおいては、脂肪組織の慢性炎症とそれにともなっておこるインスリン抵抗性^{注 1)}が深く関わっています。また、高脂肪食の過剰摂取が、脳の摂食制御・エネルギー代謝の司令塔である視床下部における種々のストレスを介してレプチン抵抗性^{注 2)}を生じ、摂食・代謝調節機能異常へとつながることが知られています。しかし、その詳細な分子機序には不明な点が多く残されています。

糖脂質ガングリオシド^{注 3)} (以下、ガングリオシド) は、細胞膜を構成する成分の一つとしてシグナル伝達などに深く関わっています。ガングリオシド生合成経路の出発物質である GM3^{注 4)} は、肥満による脂肪組織の慢性炎症状態において増加し、2 型糖尿病および高脂血症患者においては GM3 の血中濃度の上昇が認められています。さらに、私たちの以前の研究により、血清中の特定の GM3 分子種(脂肪酸鎖長および水酸化の違いによる)と内臓脂肪蓄積等のメタボリックシンドロームのリスクファクター群との間に相関があることがわかっています。

【研究内容】

本研究では、過食・肥満モデルである KKAy マウスにおいて GM3 合成酵素(GM3S)をノックアウトした KKAy GM3S KO マウスを作製し、肥満病態におけるガングリオシドの生理機能について解析しました。その際、過食による肥満を発症しない KK マウスを比較対照に用いました。KKAy GM3S KO マウスは、KKAy の過体重・過食が著しく改善され、体重・摂餌量ともに対照群 KK マウスと同程度にまで下

がっていました(図 2)。また、ブドウ糖負荷試験^{注 5)}とインスリン負荷試験^{注 6)}から、KKAy マウスがインスリン抵抗性を発症しているのに対し、KKAy GM3S KO マウスは十分にインスリン感受性が保たれており、糖尿病の発症が抑制されていました。

次に視床下部におけるレプチン応答性を検討したところ、KKAy ではレプチン抵抗性が生じているのに対し、KKAy GM3S KO マウスでは応答性が十分に保たれていました(図 2)。この結果は、KKAy マウスでみられた過食・肥満が KKAy GM3S KO マウスで著明に改善した結果を裏付けるものでした。

さらに、視床下部由来の神経細胞株において GM3S KO 細胞を作製し、レプチン受容体シグナルを検討したところ、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)のリン酸化が亢進していました。同じく受容体下流に位置する別のシグナル分子 STAT3 とともに、ERK のリン酸化はレプチンによる摂食抑制・エネルギー消費亢進に関わることが知られており、ガングリオシドの量によってレプチン受容体シグナルが調節されている可能性が示唆されました。

【今後の展望】

ガングリオシドを無くすとレプチン受容体シグナルが亢進し、過食と肥満が改善されました。また、視床下部においてレプチン受容体の下流に位置するメラノコルチンシグナルについても、ガングリオシドにより調節を受けることを示唆する結果が得られています。高脂肪食を与えたマウスでは、視床下部で炎症がおこりレプチン抵抗性につながるということが知られています。また、肥満度が高い人ほど視床下部の炎症による神経損傷がみられたという報告もあり、それが食欲や体重の増加につながることも考えられています。ガングリオシドの量を調節することで摂食・エネルギー消費を制御することが可能になれば、新規の抗肥満薬・治療へとつながることが期待されます。

【用語説明】

- 注1. **インスリン抵抗性**: 食後に血糖値(血液中のブドウ糖の量)が上がると膵臓からインスリンが分泌されます。インスリンの作用によって、全身の臓器に糖を取り込んでエネルギーとして利用または蓄えさせることで、食後に増加した血糖値は速やかに一定に保たれます。しかし、インスリンが十分な量分泌されているのに、その効果が出にくく血糖値が下がりにくい状態をインスリン抵抗性といいます。
- 注2. **レプチン抵抗性**: レプチンは脂肪細胞がつくるホルモンで、体脂肪量に比例して血液中に分泌されます。おもに脳の視床下部に作用し、食欲を抑えたりエネルギー消費を増やしたりすることで、体重増加を防ぐ役割をもっています。しかし、肥満の人ではレプチンが多く分泌されているにもかかわらず作用不全、すなわちレプチン抵抗性の状態にあると考えられています。
- 注3. **ガングリオシド**: 酸性の糖であるシアル酸を有するスフィンゴ糖脂質を総称してガングリオシドと呼びます。なお、スフィンゴ糖脂質とは、細胞膜を構成する脂質の一種であるスフィンゴ脂質と糖の結合物の総称です。
- 注4. **GM3**: ガングリオシドの1分子種で、GM3は、ラット、マウス、ヒトの種を超えて脂肪組織の主要なガングリオシドです。
- 注5. **ブドウ糖負荷試験**: ブドウ糖を投与した後、経時的に血糖値を測定することで耐糖能(血糖値を正常に保つ能力)を調べる検査です。
- 注6. **インスリン負荷試験**: インスリンの投与に反応して血糖値の低下の程度を測定することで、インスリン抵抗性を調べる検査です。

【論文名】

Deficient ganglioside synthesis restores responsiveness to leptin and melanocortin signaling in obese KKAy mice.

「ガングリオシド生合成不全は肥満・糖尿病モデル KKAy マウスにおけるレプチンおよびメラノコルチンシグナルの応答性を改善する」

掲載誌: *J. Lipid Res.* doi:10.1194/jlr.M085753

【著者名】

Kei-ichiro Inamori, Hideki Ito, Yumi Tamura, Takahiro Nitta, Xiaohua Yang, Wataru Nihei, Fumi Shishido, Susumu Imazu, Sohei Tsukita, Tetsuya Yamada, Hideki Katagiri, *Jin-ichi Inokuchi

*責任著者

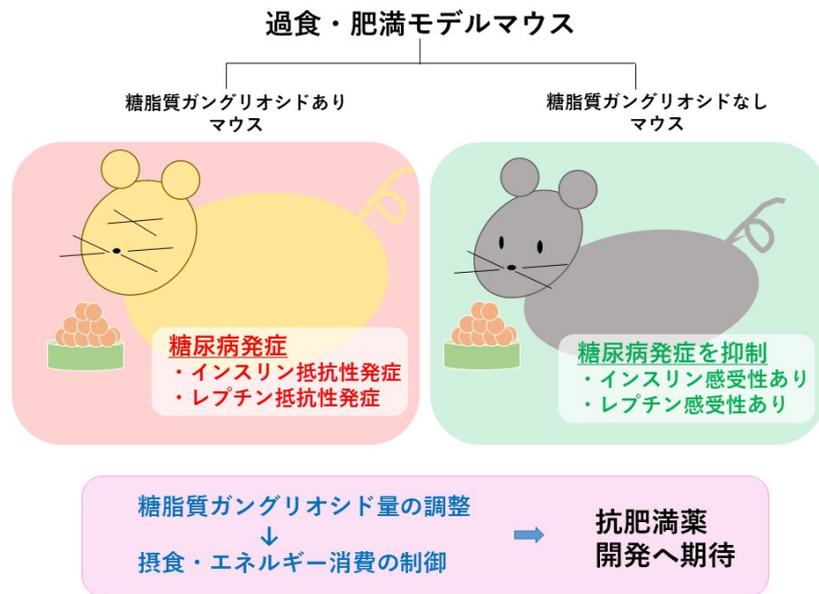


図 1. 過食・肥満モデルマウスから糖脂質ガングリオシドを無くすことで、肥満・糖尿病発症を抑制

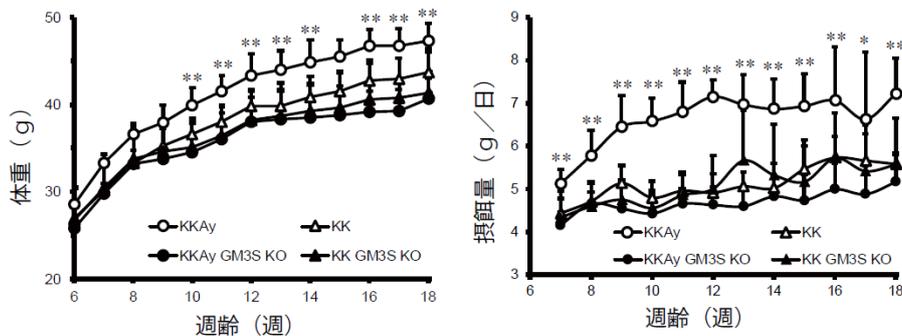


図 2. 過食・肥満モデル KKAY および対照 KK における GM3S KO マウスの体重と摂餌量

KKAY GM3S KO マウスでは、KKAY の過体重・過食が対照の KK マウスと同程度にまで改善していました。

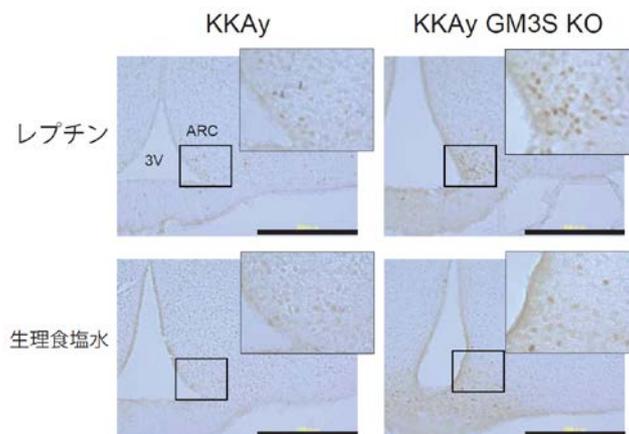


図 3. KKAY GM3S KO マウスにおけるレプチン応答性の改善

腹腔内にレプチンを投与し、2 時間後の視床下部における神経細胞の活性化をみました。KKAY マウスはレプチンにほとんど応答せずレプチン抵抗性を発症していましたが、KKAY GM3S KO マウスでは十分な応答がみられました。

【本件に関するお問い合わせ先】

東北医科薬科大学 分子生体膜研究所
機能病態分子学教室 教授 井ノ口 仁一
TEL: 022-234-4181 (小松島)
E-mail: jin@tohoku-mpu.ac.jp

〈機関窓口〉

学校法人東北医科薬科大学 広報室
担当: 皆原(みなはら)、関根(せきね)
TEL: 022-727-0186(直通)
FAX: 022-727-2383