
脂肪酸が神経細胞のレプチン感受性に及ぼす影響の解析

大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・講師 赤川 貢

■ 目的

レプチンは食欲抑制とエネルギー消費に働くペプチドホルモンである。脂肪細胞から分泌されたレプチンが、視床下部に存在するレプチン受容体(Ob-Rb)に結合すると、Ob-Rb が重合し、二分子の JAK2 が会合する。そして相互にリン酸化することで JAK2 が活性化し、Ob-Rb と STAT3 を逐次的にリン酸化する。その結果、STAT3 は二量体を形成して核内へ移行し、食欲抑制に働く神経ペプチドの転写を促進する。一方で、食欲促進に働く神経ペプチドの転写を抑制するため、食欲抑制とエネルギー消費の増大に働き、体重を減少させる。そのため、レプチンが有効な抗肥満薬になると期待されていたが、肥満患者にレプチンを投与しても効果が認められないことが判明し、現在ではレプチン感受性が減衰することで惹起されるレプチン抵抗性が肥満の主因として考えられている。しかしながら、レプチン抵抗性の発症要因は解明されていない。一方で、肥満患者の血中で増加する遊離脂肪酸は、インスリン抵抗性を惹起させることが明らかになっており、レプチン抵抗性への関与も指摘されている。そこで、本研究では培養神経様細胞を用いて、主要な血中遊離脂肪酸がレプチン感受性に及ぼす影響を解析し、レプチン抵抗性発症への関与を検証した。

■ 方法

レプチンシグナルの解析を行うにあたり、ヒト由来 SH-SY5Y 神経芽細胞腫にレチノイン酸を曝露することで、レプチン応答細胞への分化を誘導した。主要な 5 種類の血中遊離脂肪酸をそれぞれ含有する培地で分化させた SH-SY5Y 神経様細胞を 24 時間培養した後、100nM レプチンで 30 分間刺激し、ウェスタンブロット法により Ob-Rb と下流のシグナル因子のタンパク質レベルとリン酸化レベルを解析した。また、レプチンシグナルの負の制御因子である PTP1B および SOCS3 のタンパク質および mRNA の発現量を解析した。

■ 結果および考察

SH-SY5Y 神経様細胞への分化条件を検討したところ、100nM のレチノイン酸存在下で 5 日間培養することで顕著な神経突起の伸長が観察され、Ob-Rb、JAK2、および STAT3 の発現上昇が確認された。そこで、主要な 5 種類の血中遊離脂肪酸（パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸）をそれぞれ含有する培地で SH-SY5Y 神経様細胞を 24 時間培養した後、レプチンで 30 分間刺激し、ウェスタンブロット法によってレプチンシグナルを解析した。その結果、血中に最も多く含まれるパルミチン酸の処理によって Ob-Rb と JAK2 のリン酸化が顕著に減弱し、JAK2 の脱リン酸化酵素でありレプチンシグナルの負の制御因子として知られる PTP1B のタンパク質レベルが上昇することが明らかになった。さらに、パルミチン酸処理はレプチン刺激による Ob-Rb、JAK2 および STAT3 のリン酸化を濃度依存的に阻害する一方で、PTP1B のタンパク質レベルを有意に増加させることが判明した。しかし、qRT-PCR 法によって SH-SY5Y 細胞の PTP1B の mRNA レベルを解析したところ、パルミチン酸処理による有意な変動は認められなかった。したがって、パルミチン酸が誘導するレプチン抵抗性には、PTP1B タンパク質の分解系の減衰、または安定性の向上が関与している可能性が示唆された。

■ 結語

血中の主要な遊離脂肪酸であるパルミチン酸が PTP1B のタンパク質レベルの増加を介して培養神経様細胞のレプチン抵抗性を惹起することを初めて見出した。