

## 生活習慣病の新機構解明と治療戦略

細井 徹

Novel Therapeutic Approach Based on Recent Understanding  
of the Development of Metabolic Syndrome

Toru HOSOI

*Department of Pharmacotherapy, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,  
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8553, Japan*

(Received June 30, 2011)

Obesity is associated with metabolic syndrome, a cluster of symptoms including diabetes, hyperlipidemia, hypertension and arteriosclerosis, which can cause serious health problems. Accumulating evidence suggests that endoplasmic reticulum stress (ER stress) is associated with metabolic syndrome. Leptin is an anti-obesity hormone, which is secreted from adipose tissue. Circulating leptin acts at the brain hypothalamus and reduces food intake. As most forms of obesity indicate a state of leptin resistance, elucidation of the mechanisms of leptin resistance would be an important subject. We and other groups have recently suggested that leptin resistance may be derived from ER stress. These results raised the possibility that attenuating ER stress would be effective treatment for the disease. In the present review article, recent understanding of the mechanisms of the development of obesity and the potential novel therapeutic approaches targeting ER stress are discussed.

**Key words**—leptin; obesity; endoplasmic reticulum stress; metabolic syndrome; STAT3

## 1. はじめに

肥満は糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化症といった生活習慣病すなわちメタボリックシンドロームの主要な危険因子である。ライフスタイルの欧米化に伴い、わが国の肥満者数は増加の一途をたどっており、肥満の発症・進展機構の解明と有力な治療法の開発は臨床医学の見地からも極めて重要かつ急務の課題である。しかしながら、その原因及び治療法については不明な点が多く存在し、その原因究明及び開発研究が切望されている。そこで、今回、肥満発症のメカニズムについて現在明らかにされていることを筆者らの研究も含めて紹介するとともに、新しい治療薬開発の可能性についても言及する。

## 2. 肥満のメカニズムの解明：レプチンの発見と機能解析

肥満の発症の原因に関しては、現在、環境要因及

び遺伝的要因を支持する報告がなされており、両者が肥満の原因として重要な役割を担っていると推察される。遺伝的因子に関して、その原因遺伝子については長らく不明であったが遺伝的肥満マウス (ob/ob マウス) を正常マウスと接合させる実験 (パラビオーシス) の結果、ob/ob マウスの食欲が低下し肥満が改善されたことから、その存在は示唆されていた。<sup>1)</sup>そしてその後の研究の結果、1994年に Friedman 博士らの研究グループにより、ポジショナルクローニングによって世界で初めて抗肥満遺伝子が明らかにされた。<sup>2)</sup>その遺伝子はギリシャ語で痩せるを意味する「leptos」より「レプチン」と命名された。レプチンは、21 アミノ酸のシグナル配列を含む 167 アミノ酸から構成されており、循環血液中ではシグナル配列が取れた 146 アミノ酸で存在している。一方 ob/ob マウスはレプチンの 105 番目のアミノ酸 (Arg) が終止コドンに変異しているために正常なレプチンが産生されず、そのために肥満が形成されることが明らかにされている。<sup>2)</sup>

レプチンは、主に脂肪組織より循環血液中に分泌されるタンパク質であり、脳の視床下部に作用し

広島大学大学院医歯薬学総合研究科治療薬効学研究室  
(〒734-8553 広島市南区霞 1-2-3)

e-mail: toruh@hiroshima-u.ac.jp

本総説は、平成 23 年度日本薬学会奨励賞受賞を記念して記述したものである。

て、摂食抑制効果を惹起する (Fig. 1).<sup>3,4)</sup> その機構としてレプチンが、視床下部の弓状核 (Arc: Arcuate nucleus) において摂食促進性の NPY (Neuropeptide Y)/AGRP (Agouti-related Protein) ニューロンに対しては負に制御し、摂食抑制性の POMC (proopiomelanocortin) ニューロンに対しては正に制御することで摂食抑制効果を発揮することが知られている。<sup>5)</sup> 一方、私達はレプチンが脳幹部にも作用し、レプチンシグナル下流である Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) を活性化することを見出している。<sup>6)</sup> 免疫組織化学的検討の結果、レプチンによる STAT3 のリン酸化陽性細胞は迷走神経の投射領域である孤束核 (NTS: nucleus of the solitary tract) や迷走神経背側核 (DMV: dorsal motor nucleus of the vagus) で数多く検出された。<sup>6)</sup> 興味深いことに求心性迷走神経を活性化させることが知られる摂食抑制ペプチドであるコレシストキニンとレプチンの同時処理は相乗的に摂食抑制効果を発揮することが報告されている。<sup>7)</sup> 求心性迷走神経の機能の1つとしては、末梢の免疫反応や飽満シグナルを中枢に伝達することが私達を含めたいくつかの研究グループから報告されている。<sup>8-10)</sup> レプチン受容体は求心性迷走神経に発現しており、<sup>11)</sup> レプチンは求心性迷走神経を活性化することが示されている。<sup>12,13)</sup> したがって、脳幹部を介した摂食抑制機構への迷走神経及びレプチンの役割に興味を持たれる。

レプチンの受容体は、膜一回貫通型の受容体でス

プライシングの違いにより、Ob-Ra, b, c, d, e, f のタイプが明らかにされている。<sup>14,15)</sup> その中で、最も細胞内領域の長い Ob-Rb サブタイプは 1162 アミノ酸からなり、JAK2/STAT3 経路の活性化に必要な Box1-3 の領域を有しており、レプチンによる抗肥満効果に最も重要な受容体であると考えられている。<sup>16)</sup> 一方、Ob-Rb 以外のレプチン受容体アイソフォームの役割については不明な点が多く残されていた。そこでレプチンのほかの受容体アイソフォームの機能について検討した。その結果、私達及びイギリスのグループの研究の結果、レプチンは脳内の視

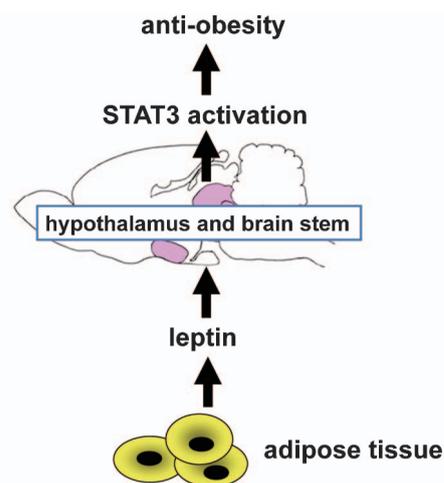


Fig. 1. Physiological Function of Anti-obesity Hormone Leptin

Leptin is mainly secreted from adipose tissue. Circulating leptin activates the transcription factor STAT3 through Ob-Rb leptin receptor located on the hypothalamus and brain stem. Leptin-induced activation of STAT3 subsequently reduces food intake and body weight.

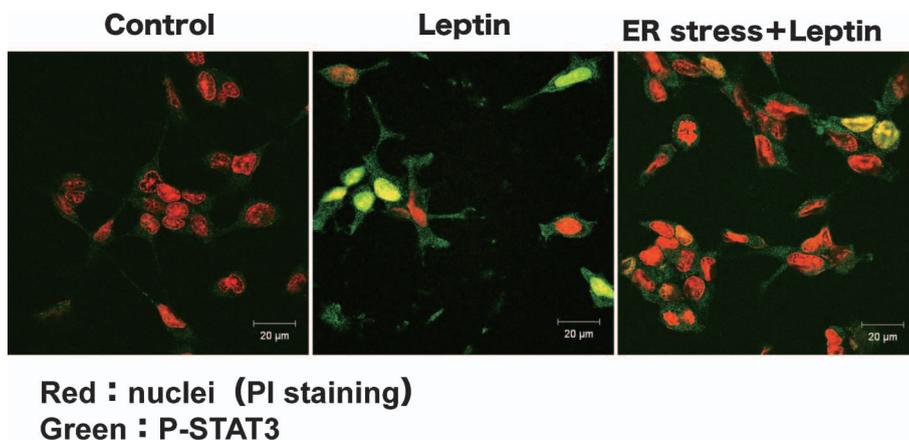


Fig. 2. Endoplasmic Reticulum Stress (ER stress) Caused Leptin Resistance

Cells were treated with ER stress-inducing reagent (tunicamycin: 1 μg/ml) for 4 h and then treated with leptin (0.5 μg/ml, 15 min). We observed attenuation of leptin-induced nuclear phospho-STAT3 staining in ER stressed-cells. Cell line: SH-SY5Y human neuroblastoma cell line stably transfected with Ob-Rb leptin receptor. Red: nuclei (PI staining), Green: P-STAT3.

床下部, 海馬, 大脳皮質, 小脳及び延髄において interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) の産生を誘導することが示され,<sup>17-19)</sup> それは Ob-Rb 受容体の点突然変異により細胞内領域が短くなった db/db マウスにおいても抑制されなかったことより, レプチンは Ob-Rb 受容体以外のほかのスプライシングアイソフォームを介して脳内 IL-1 $\beta$  の産生を高めることが示唆された.<sup>20)</sup> IL-1 $\beta$  ノックアウトマウスは正常に成長し, 肥満との関連では野生型と外見的相違は認められておらず,<sup>21)</sup> 肥満と IL-1 $\beta$  には相関関係はないと考えられる. 一方で, IL-1 $\beta$  は視床下部において cAMP の上昇や PGE<sub>2</sub> の産生を惹起し, 食欲を減退させ, 発熱や睡眠を来すことが知られており,<sup>22,23)</sup> レプチンの脳における生理作用の一部に IL-1 $\beta$  のこのような作用を介する機構の存在が示唆される. また, 海馬の脳高次機能に対してレプチンは海馬の NMDA 受容体を介したカルシウム流入を増強し, シナプス可塑性を促進することが報告されている.<sup>24)</sup> さらに, 海馬での長期増強時に IL-1 $\beta$  mRNA の発現が上昇しており, IL-1 $\beta$  が長期増強の維持に重要な役割を担っていることが報告されている.<sup>25)</sup> 以上より, レプチンは脳内における免疫応答にも関与していると考えられる. したがってレプチンは IL-1 $\beta$  の産生を介する肥満以外の新たな生理作用を有している可能性が推察され, 今後更なる検討が必要と思われる.

### 3. レプチン抵抗性と肥満

上記で示したように, レプチンは, 強力な食欲の抑制とエネルギー消費の増大により体重を減少させる. したがってレプチン発見当時は, レプチン自身が痩せ薬になる可能性に期待が寄せられていた. しかし, その後の研究の結果, 大多数の肥満患者においては, レプチン遺伝子に異常は認められていないことが明らかにされ, さらに肥満モデルマウス及び肥満患者の血中レプチン濃度は健常者に比べてむしろ高値であることがわかってきた.<sup>26,27)</sup> さらに, 肥満患者にレプチンを投与してもほとんど効果が認められないことが明らかになり, 最近では肥満患者はレプチンの作用障害, すなわち「レプチン抵抗性」(レプチンが効かない→体重減少作用が惹起されない→肥満)の状態であり, 「レプチン抵抗性」が肥満の原因として問題視されている.<sup>28,29)</sup> レプチン抵抗性の原因については現在, 主に,

- 1) レプチンが血液脳関門を通過しない可能性<sup>30)</sup>
- 2) レプチンシグナルの負のフィードバック因子として発現上昇してくる suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) タンパク質の関与の可能性<sup>31)</sup>
- 3) 小胞体に存在するチロシンホスファターゼである protein tyrosine phosphatase1B (PTP1B) の関与の可能性<sup>32,33)</sup>

が考えられている. しかしながら, レプチン抵抗性の病因及びレプチン抵抗性を標的とした有効な治療薬はいまだ不明な点が多いのが現状である. このような背景の下, 私達は新たなレプチン抵抗性の原因仮説として「小胞体ストレス」の関与の可能性を考えて, 検討を進めた.

### 4. 小胞体ストレスとレプチン抵抗性

小胞体は, タンパク質のプロセッシングを担う重要な細胞内小器官である. しかし, 細胞内外のストレス負荷により小胞体でのタンパク質の折り畳みに問題が起こり, その結果小胞体内に高次構造の異常なタンパク質が蓄積することがあり, このような状態を「小胞体ストレス」と呼ぶ. 細胞がそのようなストレスを感知すると, 小胞体に存在する小胞体ストレスセンサータンパク質が活性化され, 小胞体を発信基地とする様々なストレス応答経路が作動し, そのようなストレスに対応するように働くことが知られている.<sup>34,35)</sup> しかし, そのようなストレスが過度であったり長期にわたる場合, 細胞はアポトーシス経路を活性化して細胞死に至る.<sup>36,37)</sup> 近年, 小胞体ストレスがアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患, 糖尿病, さらにはがんの病態形成に関与していることが次々と明らかされている.<sup>38,39)</sup> そこで, 私達は小胞体ストレスがレプチン抵抗性(肥満)の原因なのではないかと考え, 検討を進めた結果, 小胞体ストレスがレプチン抵抗性の原因であることを示す証拠をつかむことに成功した.<sup>38,40,41)</sup> すなわち, レプチン受容体 (Ob-Rb) を発現させた神経細胞にレプチンを処理すると, レプチンシグナル下流の転写因子である STAT3 の活性化が惹起されるが, 小胞体ストレス負荷条件下(小胞体ストレス誘起試薬処理条件下)ではレプチンによる STAT3 の活性化が顕著に抑制されることを見出した (Fig. 2). そこで次に, 小胞体ストレスを誘発することが知られている生理的因子であるホモシステイン<sup>42-44)</sup>においてもレプチン抵抗性を誘発

する可能性について検討を試みた。その結果、ホモシステイン処理によっても、マウス個体レベルもしくは細胞レベルでレプチン抵抗性を誘発するとの結果を得た。以上より、生体における高レベルのホモシステインは小胞体ストレスを引き起こし、さらにはレプチン抵抗性、肥満の危険因子になる可能性が考えられた。なお本研究の発表<sup>40)</sup>の後、同様の研究結果が米国のハーバード大学の研究グループからも発表され、<sup>45)</sup> 私達の仮説を裏付けることとなった。

### 5. 治療薬開発の可能性

小胞体ストレスがレプチン抵抗性の原因であるならば、小胞体ストレスを標的とした薬物はレプチン抵抗性、ひいては生活習慣病の改善に有効な新しいタイプの治療薬となり得る。そこで、私達はその可能性について検討を試みた。不良品タンパク質を正常な折り畳みに促進させることが知られている、ケミカルシャペロンを用いた検討の結果、小胞体ストレスによるレプチン抵抗性は、ケミカルシャペロン処理により有意に回復させることができることが示された。したがって、小胞体ストレスを標的とした薬物は肥満や生活習慣病の治療薬として有望である可能性が示唆された (Fig. 3).<sup>40)</sup>

### 6. おわりに

近年、分子生物学的手法によりヒトの小胞体ストレス関連遺伝子が次々と同定され、小胞体ストレス研究が飛躍的に進展したと言ってよかろう。しかしながら、実際の病態と小胞体ストレスを関連づけた研究はいまだ発展途上であり、始まったばかりと言える。今後は、肥満や生活習慣病という多因子が関与している疾患に対して、小胞体ストレスという新たな観点からその本質に迫ることが重要であり、そ

れにより肥満の多角的な病態に対する理解に貢献できると考えている。実際に肥満の病態時においては、炎症反応も惹起されており、免疫系の異常と肥満との係わりも明らかになりつつある。<sup>46)</sup> さらに、近年、飽和脂肪酸が自然免疫系に係わる受容体である toll like receptor 4 (TLR4) を活性化することが報告され、<sup>47,48)</sup> 一方、TLR4 のアダプタータンパク質である MyD88 を欠損させたマウスでは、高脂肪食投与による糖尿病を増悪させることを私達は明らかにしている。<sup>49)</sup> さらに小胞体ストレスと免疫系の係わりも明らかにされてきていることから、<sup>50,51)</sup> 今後は脂肪酸-免疫系-小胞体ストレスのクロストークの可能性も視野に入れつつ、肥満の病態形成機構を解明する必要があると思われる。

現在の治療薬には対症療法に留まっている薬物が多く存在する。一方、小胞体ストレス軽減作用を有する薬物は、不良品タンパク質の蓄積を減らすことができることから、今までにない新しいタイプの根本的な治療薬になり得ると考えられる。私達は現在、そのような薬物の解明に向けて、新規化合物の探索や標的タンパク質の同定など更なる解析を進めている。小胞体ストレスを標的とした薬は今までとは異なった新たなタイプの治療薬になる可能性が考えられ、このような治療薬が開発されることで肥満及び生活習慣病の治療へのブレークスルーになると確信している。

**謝辞** 本総説の実験は、現所属研究室の小澤孝一郎先生 (広島大学教授) のご指導、ご助言を頂きながら行われたものであり、深く感謝申し上げます。また本総説の実験の一部は、野村靖幸先生 (北海道大学名誉教授) 並びに、大熊康修先生 (千葉科学大学教授) のご指導、ご助言を頂きながら行われたものであり、厚く御礼申し上げます。さらに、本研究を遂行するにあたり、多くの大学院生、学部学生の協力を得ており、ご協力頂いた皆様に心から感謝の意を表します。

### REFERENCES

- 1) Coleman D. L., Hummel K. P., *Am. J. Physiol.*, **217**, 1298-1304 (1969).
- 2) Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J. M., *Nature*, **372**, 425

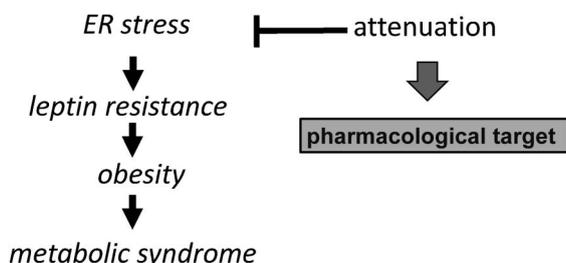


Fig. 3. Novel Pharmacological Strategy for Treating Metabolic Syndrome

Attenuation of ER stress would reduce leptin resistance, which subsequently attenuates obesity and metabolic syndrome. Elucidation of a novel drug attenuating ER stress would be an important subject.

- 432 (1994).
- 3) Campfield L. A., Smith F. J., Guisez Y., Devos R., Burn P., *Science*, **269**, 546–549 (1995).
  - 4) Vaisse C., Halaas J. L., Horvath C. M., Darnell J. E. Jr., Stoffel M., Friedman J. M., *Nat. Genet.*, **14**, 95–97 (1996).
  - 5) Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. Jr., Seeley R. J., Baskin D. G., *Nature*, **404**, 661–671 (2000).
  - 6) Hosoi T., Kawagishi T., Okuma Y., Tanaka J., Nomura Y., *Endocrinology*, **143**, 3498–3504 (2002).
  - 7) Barrachina M. D., Martínez V., Wang L., Wei J. Y., Taché Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 10455–10460 (1997).
  - 8) Bret-Dibat J. L., Bluthé R. M., Kent S., Kelley K. W., Dantzer R., *Brain Behav. Immun.*, **9**, 242–246 (1995).
  - 9) Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E., *Life Sci.*, **57**, 1011–1026 (1995).
  - 10) Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **279**, R141–R147 (2000).
  - 11) Buyse M., Ovesjo M. L., Goiot H., Guilmeau S., Peranzi G., Moizo L., Walker F., Lewin M. J., Meister B., Bado A., *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 64–72 (2001).
  - 12) Wang Y. H., Tache Y., Sheibel A. B., Go V. L., Wei J. Y., *Am. J. Physiol.*, **273**, R833–R837 (1997).
  - 13) Yuan C. S., Attele A. S., Dey L., Xie J. T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **295**, 177–182 (2000).
  - 14) Fei H., Okano H. J., Li C., Lee G. H., Zhao C., Darnell R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 7001–7005 (1997).
  - 15) Tartaglia L. A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G. J., Campfield L. A., Clark F. T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K. J., Smutko J. S., Mays G. G., Woolf E. A., Monroe C. A., Tepper R. I., *Cell*, **83**, 1263–1271 (1995).
  - 16) Bjørbaek C., Uotani S., da Silva B., Flier J. S., *J. Biol. Chem.*, **272**, 32686–32695 (1997).
  - 17) Luheshi G. N., Gardner J. D., Rushforth D. A., Loudon A. S., Rothwell N. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 7047–7052 (1999).
  - 18) Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273**, 312–315 (2000).
  - 19) Hosoi T., Okuma Y., Ono A., Nomura Y., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **282**, R627–R631 (2002).
  - 20) Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y., *Brain Res.*, **949**, 139–146 (2002).
  - 21) Shornick L. P., De Togni P., Mariathasan S., Goellner J., Strauss-Schoenberger J., Karr R. W., Ferguson T. A., Chaplin D. D., *J. Exp. Med.*, **183**, 1427–1436 (1996).
  - 22) Kluger M. J., *Physiol. Rev.*, **71**, 93–127 (1991).
  - 23) Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F., *Physiol. Rev.*, **79**, 1193–1226 (1999).
  - 24) Shanley L. J., Irving A. J., Harvey J., *J. Neurosci.*, **21**, RC186 (2001).
  - 25) Schneider H., Pitossi F., Balschun D., Wagner A., del Rey A., Besedovsky H. O., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 7778–7783 (1998).
  - 26) Frederich R. C., Hamann A., Anderson S., Löllmann B., Lowell B. B., Flier J. S., *Nat. Med.*, **1**, 1311–1314 (1995).
  - 27) Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R. E., Lee G. H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Kern P. A., Friedman J. M., *Nat. Med.*, **1**, 1155–1161 (1995).
  - 28) Friedman J. M., *Science*, **299**, 856–858 (2003).
  - 29) Münzberg H., Myers M. G. Jr., *Nat. Neurosci.*, **8**, 566–570 (2005).
  - 30) Caro J. F., Kolaczynski J. W., Nyce M. R., O'hannesian J. P., Opentanova I., Goldman W. H., Lynn R. B., Zhang P. L., Sinha M. K., Considine R. V., *Lancet*, **348**, 159–161 (1996).
  - 31) Bjørbaek C., Elmquist J. K., Frantz J. D., Shoelson S. E., Flier J. S., *Mol. Cell*, **1**, 619–625 (1998).
  - 32) Cheng A., Uetani N., Simoncic P. D., Chaubey V. P., Lee-Loy A., McGlade C. J., Kennedy B. P., Tremblay M. L., *Dev. Cell*, **2**, 497–503 (2002).
  - 33) Zabolotny J. M., Bence-Hanulec K. K., Stricker-Krongrad A., Haj F., Wang Y., Minokoshi Y., Kim Y. B., Elmquist J. K., Tartaglia L. A., Kahn B. B., Neel B. G., *Dev. Cell*, **2**, 489–495 (2002).
  - 34) Ron D., Walter P., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*,

- 8, 519–529 (2007).
- 35) Hosoi T., Hyoda K., Okuma Y., Nomura Y., Ozawa K., *Brain Res.*, **1152**, 27–31 (2007).
- 36) Tabas I., Ron D., *Nat. Cell Biol.*, **13**, 184–190 (2011).
- 37) Hyoda K., Hosoi T., Horie N., Okuma Y., Ozawa K., Nomura Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **340**, 286–290 (2006).
- 38) Hosoi T., Ozawa K., *Clin. Sci. (Lond)*, **118**, 19–29 (2010).
- 39) Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J. C., *J. Clin. Invest.*, **115**, 2656–2664 (2005).
- 40) Hosoi T., Sasaki M., Miyahara T., Hashimoto C., Matsuo S., Yoshii M., Ozawa K., *Mol. Pharmacol.*, **74**, 1610–1619 (2008).
- 41) Hosoi T., Ozawa K., *J. Med. Invest.*, **56** (Suppl.), 296–298 (2009).
- 42) Outinen P. A., Sood S. K., Pfeifer S. I., Pami-di S., Podor T. J., Li J., Weitz J. I., Austin R. C., *Blood*, **94**, 959–967 (1999).
- 43) Werstuck G. H., Lentz S. R., Dayal S., Hos-sain G. S., Sood S. K., Shi Y. Y., Zhou J., Maeda N., Krisans S. K., Malinow M. R., Austin R. C., *J. Clin. Invest.*, **107**, 1263–1273 (2001).
- 44) Hosoi T., Ogawa K., Ozawa K., *Neurochem. Int.*, **56**, 216–220 (2010).
- 45) Ozcan L., Ergin A. S., Lu A., Chung J., Sar-kar S., Nie D., Myers M. G. Jr., Ozcan U., *Cell Metab.*, **9**, 35–51 (2009).
- 46) Lumeng C. N., Saltiel A. R., *J. Clin. Invest.*, **121**, 2111–2117 (2011).
- 47) Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K., Tzamelis I., Yin H., Flier J. S., *J. Clin. Invest.*, **116**, 3015–3025 (2006).
- 48) Lee J. Y., Sohn K. H., Rhee S. H., Hwang D., *J. Biol. Chem.*, **276**, 16683–16689 (2001).
- 49) Hosoi T., Yokoyama S., Matsuo S., Akira S., Ozawa K., *PLoS One*, **5**, e12537 (2010).
- 50) Woo C. W., Cui D., Arellano J., Dorweiler B., Harding H., Fitzgerald K. A., Ron D., Tabas I., *Nat. Cell Biol.*, **11**, 1473–1480 (2009).
- 51) Martinon F., Chen X., Lee A. H., Glimcher L. H., *Nat. Immunol.*, **11**, 411–418 (2010).