

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Interplay of adipocyte and hepatocyte : Leptin upregulates hepcidin

(脂肪細胞と肝細胞の相互作用：レプチンはヘプシジン増加に関与する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系
腎臓病 学 (指導教授 中西 健)

氏 名 山本 清子

【背景】レプチンは遺伝性肥満 ob/ob マウスの責任遺伝子がコードする蛋白質として発見された。脂肪組織などから産生され、視床下部に働き摂食抑制やエネルギー消化亢進を誘導する。近年の報告によりレプチンと心血管疾患・肥満・メタボリック症候群・非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) との関連が指摘されているが、その機序は明確にされていない。一方で基礎的な研究ではレプチンがヘプシジン産生を誘導することが示され、鉄代謝障害に関与する可能性が示唆される。今回我々は ob/ob マウスを用いてレプチンが鉄調節因子に及ぼす影響を調査した。

【方法】 遺伝的にレプチンを欠損する ob/ob マウスにレプチンを投与し、鉄調節因子への影響を検討した。対照には野生型マウスを用いた。ob/ob マウスに 14 日間レプチンまたは PBS を腹腔内に投与し、採血および肝・腎・骨髄細胞を採取した。血液サンプルではヘモグロビン (Hb)、エリスロポエチン (EPO)、血清鉄、総鉄結合能 (TIBC)、ヘプシジン、Interleukin (IL)-6 を測定した。肝では鉄含量、ヘプシジン (hamp)・骨形成因子 (BMP)6・Transmembrane Protease, Serine (TMPRSS6)・ヘモジュベリン・divalent metal transporter (DMT1)・transferrin receptor 1 (TfR1)・ferroportin (FPN) mRNA、腎ではエリスロポエチン mRNA、骨髄ではエリスロフェロン (FAM132B) mRNA 発現を評価した。

【結果】 ベースラインにおいて ob/ob マウスの血漿ヘプシジン・レプチン値は野生型マウス群より有意に低値を示した。レプチン投与 ob/ob マウス群では有意に体重増加は抑制された。更に生食投与 ob/ob マウス群より血漿鉄は有意な低値及び血漿ヘプシジン値や肝臓鉄含有量の高値と共に肝臓における hamp・BMP6・STAT3 mRNA 発現亢進を認めた。またレプチン投与 ob/ob マウス群では肝臓での DMT-1 と TfR mRNA 発現亢進を認めた。野生型マウス群、PBS 投与 ob/ob マウス群、レプチン投与 ob/ob マウス群間の Hb 値、血漿 IL-6 値、血漿 EPO 値に有意差は無かった。肝臓鉄臓器含有量と肝臓における Hamp mRNA の発現に正の相関を認め、Hamp mRNA 発現と BMP6mRNA 発現にも正の相関を認めた。

【結論】 レプチンは、DMT1・TfR 発現亢進を介して肝臓鉄含有量を増加させ、BMP6 を介してヘプシジン発現増加に関与する可能性が示唆された。本研究の結果からメタボリック症候群・NAFLD 患者が伴う鉄代謝障害にレプチンが強く関与している可能性が明らかとなった。