

54 Ptprij による摂食・エネルギー代謝制御機構の解明

野田 昌晴

レプチンは脂肪細胞から分泌され、視床下部の摂食中枢に働いて強力に摂食を抑制するペプチドホルモンである。レプチン受容体は、その細胞内領域にプロテインチロシンキナーゼである JAK2 を結合しており、タンパク質のチロシンリン酸化を介した情報伝達を行う。本研究においては、受容体型プロテインチロシンホスファターゼ (RPTP) の一つである Ptprij による、レプチン受容体の活性制御機構について解析を行った。Ptprij 欠損マウスは、野生型マウスに比べて、摂食量が少なく低体重であった。また、Ptprij は摂食中枢である視床下部内の弓状核において高発現することが明らかになった。さらに生化学的解析から、Ptprij は JAK2 の特定のリン酸化チロシン残基を脱リン酸化し、レプチン受容体の活性化に対して抑制的に働いていることが判明した。Ptprij 遺伝子欠損マウスの脳室内にレプチンを投与すると、予測通り野生型マウスに比べて摂食量及び体重が有意に減少するとともに、レプチン受容体の下流の情報伝達分子である STAT3 の活性化の亢進が観察された。このように、Ptprij はレプチン受容体と複合体を形成している JAK2 を基質とし、これを脱リン酸化することによって、レプチンシグナルを負に制御していることがわかった。

Ptprij によるレプチンシグナル抑制機構

