

【目的】閉経後女性において肥満や糖尿病等の代謝異常の発症頻度が増えることから、本研究は主要な女性ホルモンであるエストロゲンが代謝制御にどのように関わっているのかを解明することを目的とした。

【方法・結果】我々は、複数のエストロゲンのシグナル伝達経路の中から、rapid, non-genomic シグナル経路という、エストロゲン受容体 (ER) の核内移行を伴わないシグナル経路を特異的に無効化した変異 ER を構築し、それを内因性 ER と置き換えたマウス (KRRKI マウス) を樹立した。本マウスは体重増加と耐糖能異常を示した。食餌摂取量は野生型マウスと同等であり、熱産生能を比較すると、KRRKI マウスは野生型マウスに比し寒冷環境下での体温低下が顕著なことが分かった。熱産生を促進する脱共役タンパクである UCP1 は、主たる発現組織とされる褐色脂肪組織では発現に差がなかった一方で、白色脂肪組織では KRRKI マウスにおいて有意に発現が低下していた。KRRKI マウスでは、白色脂肪組織における CREB のリン酸化の低下など、交感神経刺激入力低下を示唆する結果を得たため、視床下部におけるシグナルを検討したところ、KRRKI マウスの視床下部において Akt、AMPK などの kinase のリン酸化が亢進していることが明らかとなった。

【まとめ】以上より、エストロゲン non-genomic シグナルの特異的欠損が代謝異常を招くことが明らかとなると共に、non-genomic シグナルは脳視床下部の kinase のリン酸化制御によって交感神経刺激を促進し、その結果白色脂肪組織の“褐色化”を介して熱産生能を促進して代謝恒常性を維持している可能性が示された。

エストロゲンは脳視床下部の rapid, non-genomic シグナルを介してエネルギー代謝を制御する

