

【目的】 過食・高脂肪食摂取などのストレスは、視床下部の炎症を介して肥満およびレプチン抵抗性を引き起こすが、その詳細な分子機序には不明な点が多い。糖脂質ガングリオシドは、肥満による脂肪組織の炎症や2型糖尿病・高脂血症患者の血液中で増加し、インスリン受容体シグナルに深く関与している。本研究では、過食・肥満モデルにおけるガングリオシド欠損 (GM3S KO) マウスの解析により摂食・代謝に関わる受容体の機能および視床下部炎症におけるガングリオシドの役割について検討を行った。

【方法】 GM3S KO マウス (C57BL/6) を過食・肥満モデルである KKAY マウスと8世代戻し交配を行い、KKAY GM3S KO マウスを得た。レプチン応答性については、レプチンの腹腔内投与後の視床下部弓状核における神経細胞活性化を免疫組織化学的染色にて評価した。また、視床下部由来神経細胞株 N41 における GM3S KO 細胞を作成し、レプチン受容体シグナルについて野生型細胞との比較を行った。

【結果】 KKAY GM3S KO マウスは、体重、摂餌量ともに KKAY マウスよりも大きく減少していた。KKAY マウスは比較的早期にレプチン抵抗性を生じるが、KO マウスではレプチン応答性が有意に保たれており、体重・摂餌量の減少を裏付ける結果であった。N41 GM3S KO 細胞では、野生型細胞に比べてレプチン添加後の STAT3 リン酸化はやや減弱が見られたのに対し ERK のリン酸化が亢進していた。N41 細胞を低濃度の炎症性サイトカインで処理した際にガングリオシドの発現増加がみられることから、視床下部炎症と摂食制御機能の異常発症との間にガングリオシドの発現変化とその関与が示唆される。

レプチン腹腔内投与後の視床下部弓状核における応答性

