視床下部 AMP キナーゼによる摂食調節機構

箕越 靖彦^{1), 2)}

要約: AMP キナーゼ (AMP-activated protein kinase: AMPK) は、酵母から植物、哺乳動物に至るほとんどの真核細胞に発現するセリン・スレオニンキナーゼである。AMPK は、細胞内エネルギーレベルの低下 (AMP/ATP 比の上昇) および AMPKK によるリン酸化によって活性化し、代謝、イオンチャネル活性、遺伝子発現を変化させて ATP レベルを回復させる。このことから AMPK は、“metabolic sensor” または “fuel gauge” と呼ばれている。また、近年の研究により、AMPK は、メトホルミンなどの糖尿病治療薬、運動、レプチンやアディポネクチンなどのホルモン、自律神経によって活性化して、糖・脂質代謝を調節することが明らかとなった。さらに、視床下部 AMPK が摂食を調節することも示された。AMPK は、様々なイオンチャネル活性を制御するとともに、遺伝子発現を調節する。従って、これらの機能を介して神経活動を制御し、摂食を調節することが考えられる。しかし、最近の研究によると、AMPK が末梢組織と同様に、神経細胞においても脂肪酸代謝を変化させ、これを介して摂食を調節することが明らかとなった。視床下部 AMPK は、栄養素やホルモン、神経伝達物質からの情報を、神経細胞内での代謝変化などを介して統合し、摂食行動を制御している。

はじめに

摂食行動は、代表的な本能行動の 1 つであり、動物個体の生存にとって必須である。実際に、我々の体重は驚く程精密に制御されている。たとえば、1 年間に体重が 1 kg 増加する場合を考える。この体重増加が脂肪組織重量に起因するならば、カロリー計算で約 7000 kcal となる (脂肪組織のエネルギー含量は水分も

考慮すると 7 kcal/g)。これは 1 日 19 kcal の増加に相当し、1 日の標準摂取カロリーを 2000 kcal とすると、誤差は実に 1% 以下である。体重調節は摂食量だけでなく、エネルギー消費量によっても制御され体重が維持される。しかし、エネルギー消費量の調節にも限界があり、摂食量の調節がエネルギーバランス調節の要として重要である。

摂食調節を大きく分類すると、homeostatic な調節と hedonic な調節に分けることができる。これらの調節を各脳領域に当てはめると、homeostatic な調節を視床下部と脳幹が、hedonic な調節を扁桃体などの大脳辺縁系、側坐核、前頭前野などが担当すると一般に考えられている。我々が「美味な」食事に対して過食になることは hedonic な調節が大きい。しかし、たとえ一過性に過食となっても、長期的に見ると我々の体は摂取エネルギー量や各栄養素の摂取を厳密に制御している。その意味で、視床下部および脳幹はとりわけ重要である。視床下部での摂食調節機構に関する研究は、古くは破壊実験、電気生理学的な実験が中心であった。しかし、1994 年にレプチン、1999 年にグレリンが発見されて以後、視床下部、脳幹における摂食調節機構が生化学、内分泌学の分野においても議論されるようになった。さらに、肥満やメタボリックシンドロームのモデル動物において視床下部での摂食調節機構の異常が示され、視床下部の重要性が改めて浮き彫りとなった。

視床下部は、栄養素、ホルモン、あるいは感覚神経を通して生体のエネルギーレベルを感知し、摂食行動とエネルギー消費、代謝を調節する。視床下部にはグルコースや脂肪酸を感受する化学感受性ニューロンが存在し、かつレプチン受容体などホルモン受容体が豊

キーワード: AMPK, 視床下部, 摂食, 脂肪酸代謝, グルコース代謝

¹⁾ 生理学研究所 発達生理学研究系 生殖・内分泌系発達機構研究部門 (〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38)

²⁾ 総合研究大学院大学 生命科学研究科 生理科学専攻 (同上)

E-mail: minokosh@nips.ac.jp 原稿受領日: 2011 年 1 月 11 日, 依頼原稿

Title: Food intake regulation by hypothalamic AMPK. Author: Yasuhiko Minokoshi

富に発現する。視床下部では、これらの機構を用いて我々の体の栄養状態を常にモニターし、その情報を基に摂食行動を調節している。本総説では、このような視床下部における摂食調節機構を、“metabolic sensor”として知られるAMPキナーゼ（AMP-activated protein kinase: AMPK）を中心に概説する。

1. AMPKの活性調節機構と代謝調節

AMPキナーゼは、酵母から植物、哺乳動物に至るほとんどの真核細胞に発現するセリン・スレオニンキナーゼである(1)。AMPKは、細胞内エネルギーレベルが低下（AMP/ATP比の上昇）することによって活性化し、代謝、イオンチャネル活性、遺伝子発現を変化させてATPレベルを回復させる。このことからAMPKは、“metabolic sensor”または“fuel gauge”と呼ばれる。また、多くの代謝を協同して制御し、ATPを回復させることから、“The conductor of energy metabolism”と呼ばれることもある。さらに、近年の研究により、AMPKは、運動、レプチンやアディポネクチンなどのホルモン、自律神経、メトホルミンなどの糖尿病治療薬によって活性化し、糖・脂質代謝を調節することが明らかとなった(図1)(1-3)。また、視床下部AMPKが、レプチン、グルコース、グレリンの作用を伝達する細胞内シグナル分子として摂食を調節することも判明した(4-6)。そして最近では、リズム

発振機構にもAMPKが作用を及ぼすことが報告された(7)。

AMPKは α 、 β 、 γ のヘテロ三量体を形成しており、 α サブユニットには $\alpha 1$ と $\alpha 2$ が、 β サブユニットには $\beta 1$ と $\beta 2$ が、そして γ サブユニットには $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ が存在し、全ての組み合わせが可能である(1)(図1)。脳においてもAMPKは豊富に発現している。また、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ サブユニットを共にノックアウトしたマウスは胎生致死となる。

AMPKは、AMPによるアロステリックな活性化だけでなく、 α サブユニット172番目スレオニン残基(Thr172)のリン酸化によって活性化される(図1)(1)。Thr172のリン酸化は、セリン/スレオニン・プロテイン・キナーゼであるAMPKキナーゼ(AMPKK)による。現在、哺乳動物細胞のAMPKKとして、LKB1、CaMKK(Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase)、TAK1(TGF-activated kinase 1)の3種類のキナーゼが同定されている(1)。組織特異的なノックアウトマウスを用いた実験から、視床下部では少なくともCaMKKがAMPKの活性制御に関与する(8)。

活性化したAMPKは、acetyl-CoA carboxylase (ACC)をリン酸化することによりその活性を抑制、産物であるmalonyl-CoA量を低下させる(1, 2)。その結果、ミトコンドリアCPT1(carnitine palmitoyltransferase 1)へのmalonyl-CoAの抑制作用が解除され、脂肪酸化が

図1 AMPKによる代謝調節作用

亢進する(1-3)。また、 $\alpha 2$ AMPKの一部は活性化すると核内に移行し、PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) などの発現を高めて様々な脂肪酸酸化調節遺伝子の発現を促進する(9)。さらに、ミトコンドリア関連遺伝子の発現、ミトコンドリアの増殖を促進する(1, 2)。AMPKがTSC2 (tuberous sclerosis 2) を介してmTOR活性を抑制することも明らかにされている(1)。mTORは、後に述べるように視床下部においてアミノ酸による摂食抑制に関与する(10)。AMPKが、CFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)や電位依存性ナトリウムチャネル活性を抑制することも報告されている。

一方、AMPKが時計発振のコア因子であるcryptochrome 1 (Cry1)を直接リン酸化し、その発現量を制御することが報告されている(7)。この実験結果は、AMPKが生体のエネルギー状態の情報に基づいてリズム発振機構を制御し、代謝、行動を制御することを示唆する。哺乳動物のリズム同調因子は、明暗の他、摂食がある。摂食によるリズム形成は、視交叉上核が破壊されても残る。視交叉上核以外の脳部位や末梢組織でのリズム発振機構が摂食によって活性化し、数日間という短い期間ではあるものの、リズムを形成すると考えられる。この同調機構にAMPKが関与する可能性がある。その他、AMPKはSIRT1を活性化(11)、あるいはクロマチンH2Bのリン酸化(12)を介して遺伝子発現を調節することも報告されている。このように、AMPKは多くの基質をリン酸化することによってエネルギー代謝を制御している。

2. 視床下部 AMPK による摂食調節作用

AMPKは、上述したように、CaMKK、すなわち細胞内カルシウムの制御を受けると共に、細胞内AMPの上昇によって活性化する。視床下部神経細胞においてもグルコースによってAMPK活性が抑制されるが、その機構はATP/AMP比の上昇とAMPKKの活性低下によると考えられる。実際に我々は、視床下部AMPKが様々な摂食調節因子、栄養状態によって活性を変え、摂食を調節することを示した(4, 6)。視床下部AMPK活性は血糖値と逆相関しており、摂食するとARH, PVH, VMH, LHなど摂食に関与する多くの視床下部神経核において視床下部 $\alpha 2$ AMPK活性が低下する。また逆に絶食すると、 $\alpha 2$ AMPKがこれらの領域で活性化する。さらにグルコースを全身あるいは脳室内に投与することによっても視床下部 $\alpha 2$ AMPK活性が抑制される。

グルコース以外にも、摂食調節に関わる多くの因子

によって視床下部AMPK活性が変化する。たとえば、摂食を抑制するレプチンやインスリンは視床下部 $\alpha 2$ AMPK活性を低下させる(4-6)。反対に、摂食を促進するグレリン、カナビノイドが視床下部AMPKを亢進する(6)。また最近では、レプチンと同じく脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンが視床下部AMPK活性を亢進させることで摂食を促進することも示された(6, 13)。さらに、摂食抑制ペプチド α -MSH、あるいはそのアゴニストであるMT-IIを脳室内に投与すると、受容体MCRを多く発現するPVHにおいてAMPK活性を低下させる(4, 6)。反対に、MCRのアンタゴニストとして活性を抑制し摂食を促進するAgRPを投与するとPVHのAMPK活性が高まる(4-6)。これらの因子は、AMPKKであるCaMKK, LKB1を介してAMPK活性を変化させると考えられる。このように、摂食調節に係わる多くの因子が視床下部AMPK活性を変化させることが明らかとなっている。

それでは、視床下部AMPKは摂食行動にどの程度重要なのであろうか。我々は、アデノウィルスを用いてconstitutively-active (CA) と dominant negative (DN) AMPKをマウス視床下部内側部に選択的に発現させ、摂食量に及ぼす効果を調べた。その結果、視床下部AMPK活性が亢進すると摂食が高まり、反対に活性が低下すると摂食が抑制された(4)。さらに、CA-AMPKを発現させたマウスにレプチンを投与しても摂食量が低下せず、レプチンによる摂食抑制作用に視床下部AMPKの活性低下が必須であった(4)。これらの実験結果は、視床下部AMPKが、栄養素の変化を感知してレプチンの作用発現を制御することを伺わせる。

ごく最近、摂食を促進するAgRPニューロンと、摂食を抑制する α -MSHニューロンの $\alpha 2$ AMPKを各々選択的にノックアウトしたマウスの解析結果が報告された(14)。 α -MSHニューロンに選択的な $\alpha 2$ AMPKノックアウトマウスは、エネルギー消費が低下して肥満し、摂食行動に異常が認められる。反対に、AgRPニューロンに選択的な $\alpha 2$ AMPKノックアウトマウスは体重が低下した。 $\alpha 2$ AMPKをノックアウトしたこれらのニューロンは、グルコースに対して全く反応しなかった。このようにAMPKは、栄養素やホルモン、神経伝達物質から生体のエネルギーレベルを感知し、これに日周リズムの情報を統合して、神経機能および摂食行動を調節する(図2)。

3. AMPKの下流シグナルとしての脂肪酸代謝と mTOR

すでに述べたように、AMPKは、CFTRや電位依存

性ナトリウムチャネル活性に調節作用を及ぼす(1). 従って, AMPK はこれらのイオンチャネルに直接作用することによって摂食行動を制御する可能性がある. また, PPAR α , SIRT1, Cry1などを介して遺伝子発現を制御し, 摂食行動を制御すると考えられる. しかし, 最近の研究によると, 末梢組織と同様に視床下部神経細胞においても, 脂肪酸代謝に関わるマロニル

CoA やカルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ-1 (CPT1: carnitine palmitoyltransferase 1) を AMPK が変化させ, その結果, 摂食を調節することが明らかにされた (図3) (15-19).

マロニル CoA をアセチル CoA に変換するマロニル CoA 脱炭酸酵素 (malonyl-CoA decarboxylase: MCD) をアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV)

図2 視床下部 AMPK による摂食調節シグナルの統合

図3 AMPK を介した代謝調節シグナルと摂食調節

摂食促進因子によって活性化された AMPK は、アセチル CoA カルボキシラーゼをリン酸化し活性を抑制する。その結果、ACC の産物であるマロニル CoA 量が減少して CPT1 への抑制作用が解除され CPT1 活性が上昇し、脂肪酸酸化が亢進する。これにより摂食が亢進する。マロニル CoA 量は、マロニル CoA 脱炭酸酵素 (MCD) や脂肪酸合成酵素 (FAS) によっても調節を受ける。同時に AMPK は、mTOR 活性を抑制することによって摂食を調節する。mTOR 活性は、タンパク質食やアミノ酸 (特にロイシン) によって制御されており、その一部は AMPK を介する。なお、レプチンは末梢組織では AMPK を活性化させるが、視床下部では反対に低下させることに注意。その分子機構は現在も不明である。さらに、AMPK は時計発振のコア因子である cryptochrome 1 (Cry1) などを直接リン酸化し、代謝、リズムの関連遺伝子の発現を制御する。

によって視床下部に発現させると、その動物の摂食量は増加し、肥満する(15)。また視床下部におけるCPT1の発現をsiRNAで阻害、あるいは脳、特に視床下部に強く発現するCPT1のアイソフォーム(CPT1c)をノックアウトしたマウスは痩せることが示されている(16)。さらにレプチンが、ARHにおいてACC活性を高めマロニル-CoA量を増加させることも報告された(17)。これとは反対に、摂食促進因子であるグレリンを末梢投与すると、視床下部AMPK活性が上昇すると同時に、VMHにおける脂肪酸合成酵素(fatty acid synthase: FAS)の発現が減少し、摂食量が上昇する(18)。またグレリンが摂食促進ニューロンであるNPY/AgRPニューロンのAMPKを活性化し、脂肪酸酸化を促進することによって、これらのニューロンを活性化することも報告されている(19)。これらの実験結果は、AMPKによる摂食調節作用の少なくとも一部は、脂肪酸代謝によって作り出される、あるいは減少する何らかの代謝産物を介して、神経活動や遺伝子発現に調節作用を及ぼすことを示唆する。

現在のところ、その分子が何であるかは分かっていない。しかし、ある種のアシルCoAは膵β細胞において K_{ATP} チャネルに作用を及ぼし、インスリン分泌を調節する(K_{ATP} チャネルは視床下部においてもグルコースによる神経活動制御に関与する)。また、AMPA受容体のシグナル伝達に関与するPSD-95のシナプス後膜への局在がパルミトイル化によって制御され、神経活動によってPSD-95のパルミトイル化の割合が急速に変化する(20)。これらの事実を考え合わせると、アシルCoAが神経活動を制御することもあり得る。また、視床下部ニューロンにはミトコンドリア脱共役タンパク質であるUCP2が豊富に発現しており、脂肪酸によって活性化される。Horvathらのグループ(19)は、グレリンが摂食促進ニューロンであるNPY/AgRPニューロンを活性化する機構として、AMPKが脂肪酸酸化を促進してUCP2を活性化させ、ミトコンドリア膜電位の低下を引き起こし、ミトコンドリアでの活性酸素の発現を変化させること、その結果、NPY/AgRPニューロンの神経活動や遺伝子発現を亢進させることを報告している。肥満や高脂肪食摂取によって引き起こされる炎症性シグナル、ERストレスや活性酸素は、糖・脂質代謝、ミトコンドリアに障害を引き起こす。視床下部の脂肪酸代謝が、このような炎症性シグナルによって影響を受ける可能性が高い。事実、これらのシグナル経路は、肥満した動物の視床下部において異常を来すことが報告されている(21)。

最近、レプチンや摂食による摂食抑制作用に視床下部神経細胞内のmTOR(the mammalian target of rapamycin)が関与することが報告された(10)。レプチンや摂食により視床下部mTORが活性化し、摂食促進ニューロンであるNPY/AgRPニューロンの活動を低下させる(10)。また、高タンパク質食やアミノ酸ロイシンによる摂食抑制作用に、視床下部AMPK活性の低下とmTOR活性の上昇が関与することも報告された。前述したように、AMPKはTSC2を介してmTOR活性を制御するので、AMPK-mTOR経路が高タンパク質食による摂食抑制に関与する可能性がある。事実、高タンパク食およびアミノ酸、特にロイシンがAMPK活性を低下させることも報告されている。このように、視床下部神経細胞は、AMPK-代謝経路を細胞内シグナルとして用いることにより、摂食行動を制御している。

おわりに

視床下部は摂食行動の調節に必須の脳領域であり、視床下部ニューロンがどのようにして個体全体のエネルギー状態をモニターし、摂食行動を引き起こすかは、肥満のみならず糖尿病などの疾患においても重要な研究テーマである。AMPKは、酵母においてグルコース飢餓における成長や発酵の調節に必須な酵素であり、その意味において、哺乳動物がAMPKを利用して摂食を調節することは、進化の上からも大変興味深い。AMPKによる摂食調節の分子機構を解明することは、脳における神経伝達物質、ホルモン、栄養素の情報統合メカニズムを解明することにつながると考えられる。

文 献

- 1) Hardie DG. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:774-785.
- 2) Towler MC, et al. *Cir Res.* 2007;100:328-341.
- 3) Minokoshi Y, et al. *Nature.* 2002;415:339-343.
- 4) Minokoshi Y, et al. *Nature.* 2004;428:569-573.
- 5) Xue B, et al. *J Physiol.* 2006;574:77-83.
- 6) Minokoshi Y, et al. *Nutrition.* 2008;24:786-790.
- 7) Lamia K, et al. *Science.* 2009;326:437-440.
- 8) Anderson KA, et al. *Cell Metab.* 2007;7:377-388.
- 9) Suzuki A, et al. *Mol Cell Biol.* 2007;27:4317-4327.
- 10) Cota D, et al. *Science.* 2006;312:927-930.
- 11) Cantó C, et al. *Nature.* 2009;458:1056-1060.
- 12) Bungard D, et al. *Science.* 2010;329:1201-1205.
- 13) Kubota N, et al. *Cell Metab.* 2007;6:55-68.
- 14) Claret M, et al. *J Clin Invest.* 2007;117:2325-2336.
- 15) He W, et al. *Nat Neurosci.* 2006;9:227-233.
- 16) Wolfgang MJ, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:7282-7287.
- 17) Gao S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:17358-17363.
- 18) López M, et al. *Cell Metab.* 2008;7:389-399.
- 19) Andrews ZB, et al. *Nature.* 2008;454:846-851.
- 20) El-Husseini Ael-D, et al. *Cell.* 2002;108:849-863.
- 21) Zhang X, et al. *Cell.* 2008;135:61-73.