

生物科技系大學部 104 學年生技專題製作資料整理組

瘦體素調控肥胖形成之機制探討

資料整理學生：何家豪

指導老師：陳玟雅老師

瘦體素 (Leptin) 在身體中扮演重要的角色，包含了體重調節、能量代謝、食慾控制、造血和免疫功能等等，為人體中第一種被發現的脂肪細胞因子，在哺乳類動物中主要表達於白色脂肪組織，而在魚類中主要表達於肝臟。本文主要探討 Leptin 參予體重調節、食慾調控等議題，說明肥胖的成因、及 Leptin 協同治療肥胖作用的激素。發現 Leptin 藉由上下調控這些因子來達到脂肪的合成與分解。有兩條細胞訊息路徑 JAK-STAT 和 IRS-PI3K 受到 Leptin 的調控，進而影響腦下丘細胞抑制食慾激素（例如 POMC、mTOR）及促進食慾的激素（AGRP、AMPK）作用。Leptin 和胰島素同樣都能參與 IRS-PI3K 的調控作用。有研究報告提到利用 AG490 和 Wortmannin 兩種藥物及人類重組瘦體素蛋白於魚類的動物實驗，證明 Leptin 調節前述兩條路徑的運行，並影響各種激素之表現。AG490 可抑制 Leptin 上調脂肪酸代謝關鍵因子 PPAR α 的作用，也能使 Leptin 促進脂肪酸氧化之分解酵素 CPT-1 的轉錄表達量受到抑制，並抑制 Leptin 下調 SREBP-1 儲存脂肪的能力。Wortmannin 也能抑制 Leptin 的調控作用（包括下調脂肪儲存的關鍵因子（PPAR γ 、SREBP-1）的作用、抑制脂質生成的 6PGD 之轉錄量、下調脂肪酸合成酶 FAS 與上調 PPAR α 的能力）。儘管肥胖者的 Leptin 或其受體 LepR 可能受損，或受到內質網壓力（造成蛋白質未折疊反應）的影響無法發揮作用。此外，在治療肥胖藥物開發的大鼠動物實驗上，透過了兩種緩解內質網壓力的藥物 PBA (4-phenyl butyrate) 和 TUDCA (tauroursodeoxycholic acid) 的聯合作用下，使 Leptin 的敏感度增加用以治療肥胖。目前治療肥胖的藥物開發朝著 Leptin 及 Leptin receptor 激動劑、神經肽 Y (NPY) 拮抗劑等方向做開發。

文獻來源：

1. Zhang H, Chen H, Zhang Y, et al. Molecular cloning, characterization and expression profiles of multiple leptin genes and a leptin receptor gene in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *Gen Comp Endocrinol.* 2013;181:295-305.
2. Song YF, Wu K, Tan XY, et al. Effects of recombinant human leptin administration on hepatic lipid metabolism in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*: In vivo and in vitro studies. *Gen Comp Endocrinol.* 2015;212:92-99.

3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432.