

瘦身素

-- 能保持小白鼠的好身材，而人類呢？

林金盾

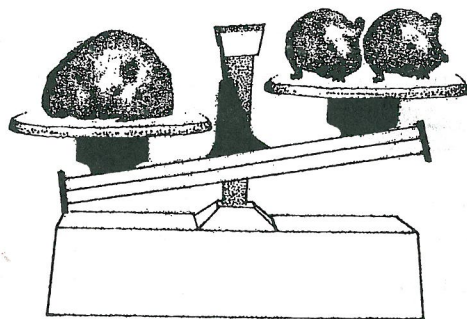
國立臺灣師範大學 生物學系

哺乳動物的體重與其食慾、體內能量的平衡狀態有密切的關係，主要受中樞神經系統的管制而恆定。中樞神經系統中的下視丘（hypothalamus）具有飽覺中樞（在腹內側核）和餓覺中樞（在外側核），交互管制動物的食慾和體內能量的恆定。早期的研究發現，如果用電擊破壞腹內側核，則動物感受不到「飽」的滿足而不停的進食，導致體重急增而過度肥胖；反之，破壞外側核，則食慾不振而導致過度消瘦的現象。最近生物學家在小白鼠發現中樞神經系統對食慾的恆定管制，受到一種稱為「瘦身素（leptin）」的激素之負回饋調控。瘦身素分泌正常，則保持瘦身的身段；但分泌不足，會引起過度的肥胖。

瘦身素（leptin）一詞，源自希臘文 leptos 原意為 thin，即「瘦身」的意思，是一種由 167 個胺基酸構成的蛋白質，由脂肪細胞所分泌，經由血液循環運輸而作用於中樞神經和生殖系統。因為瘦身素的發現而證明脂肪細胞雖然不屬於內分泌系統，但也具有內分泌的功能。

瘦身素的發現是近幾年的事。有一種突變的小白鼠，食慾奇佳經常暴食暴飲，導致體重超重，外形十分肥胖，但是生殖能力會退

化而成為不孕的動物。生物學家發現這是因為小白鼠的某對基因發生突變所造成的異常（Zhang et al., 1994），所以將這種小白鼠稱為肥胖小白鼠（圖一）。



圖一：一隻肥胖基因突變的肥胖小白鼠（左）比同年齡的兩隻正常的瘦身小白鼠（右）還要重。

因為基因異常造成特別的肥胖（obese），因此將此種基因稱為肥胖（ob）基因。又發現此種 ob 基因屬於隱性的基因，所以個體必須同時帶有兩個異常的 ob 基因，才會表現出過胖而超重的體形來，也會成為不孕的動物。生物學家利用轉殖動物技術（knocked out），故意將正常小白鼠的 ob 基因剔除或破壞使其功能喪失，結果正常小白鼠被改造後就變成肥胖小白鼠，證明肥胖小白鼠確實是由於缺乏製造瘦身素的 ob 基因所致。一般正常的小白鼠成

熟時，平均體重每隻約為 25 公克，但是同年齡的肥胖小白鼠，其體重為正常小白鼠的兩倍以上，平均體重每隻約為 67 公克。如果利用瘦身素處理肥胖小白鼠，可使體重下降並維持在 35 公克左右，接近正常小白鼠的體重 (Campfield et al., 1995)。實驗用白老鼠的瘦身素出現以後，人類的公敵「肥胖症」是否可用瘦身素來治療呢？立刻成為熱門的研究主題。

1995 年 Campfield 等人，將製造瘦身素的 ob 基因複製並移入大腸桿菌細胞內，透過遺傳工程技術 (DNA recombination) 利用大腸桿菌當工廠合成瘦身素，以提煉含瘦身素的純蛋

白質，然後將此種純蛋白質從腹腔注射，注入，帶有兩個異常 ob 基因而應該變為肥胖的小白鼠，結果使本來應該變為肥胖的小白鼠，食慾正常而且體重也正常，沒有肥胖的現象 (表一)，但是對於糖尿病引起的肥胖小白鼠無效。

如果將基因瘦身素注入小白鼠的中樞神經系統 (第三腦室或側腦室) 中，很快速而明顯的促使小白鼠的食慾降低 (表二)，幾小時之內，食量與體重的變化量在統計上都有顯著性的減少，但是對糖尿病肥胖小白鼠也沒有降低的效果。

表一 由腹腔注射基因瘦身素對肥胖小白鼠和糖尿病小白鼠的食量與體重的效應。

注射液	總食量 (公克 / 三隻)		總體重 (公克 / 三隻)
	第 0 天	第 5 天	增減量
生理鹽水	44.0 ± 2.0	42.7 ± 4.4	+0.6 ± 0.4
瘦身素(3μg)	47.0 ± 1.0	33.1 ± 2.1*	-2.4 ± 0.6*
生理鹽水	49.0 ± 2.0	49.5 ± 10.2	-0.7 ± 0.4
瘦身素(6μg)	48.0 ± 1.0	25.5 ± 1.2*	-3.3 ± 0.7*
生理鹽水 #	39.0 ± 1.0	55.3 ± 0.08	-0.6 ± 0.2
瘦身素 # (6μg)	41.0 ± 1.0	60.2 ± 7.2	-1.0 ± 0.1

*P<0.05 by ANOVA, (mean ± SE); # 糖尿病肥胖小白鼠。

表二 由腦室注射基因瘦身素 (1μg) 對肥胖小白鼠和糖尿病小白鼠的食量與體重變化的效應。

組 別	食量 (公克 / 隻)			體重 (公克 / 隻)
	第 0 小時	第 7 小時	第 24 小時	第 24 小時
控制組 (n=6)	0	+ 0.5 ± 0.1	+ 3.6 ± 0.3	+ 1.6 ± 0.3
實驗組 (n=9)	0	+ 0.3 ± 0.1*	+ 2.3 ± 0.4*	+ 0.5 ± 0.3*
控制組 (n=10) #	0	+ 1.4 ± 0.1	+ 6.3 ± 0.2	+ 1.2 ± 0.2
實驗組 (n=12) #	0	+ 1.2 ± 0.1	+ 5.7 ± 0.5	+ 1.1 ± 0.1

*P<0.05 by ANOVA, (mean ± SE); # 糖尿病肥胖小白鼠。

腦室的何種組織能接受瘦身素的刺激呢？為了證明這一點，1996 年 Lynn 等人將具有放射性物質 (I²⁵) 的瘦身素，注入肥胖小白鼠的體內再追蹤，發現含放射性碘的瘦身素附著在腦室側

壁的脈絡叢 (choroid plexus) (表三)，顯示此處含有接受瘦身素作用的受體 (receptors)，尤其是側腦室和第三腦室的背側面 (腹側面沒有脈絡叢) 最多，第四腦室的量較少。已知脈

瘦身素——能保持小白鼠的好身材，而人類呢？

絡叢是分泌腦脊髓液（cerebrospinal fluid, CSF）的組織，因此，脈絡叢有可能使血液中的瘦身素轉化才進入中樞神經系統，作用於下視丘刺

激飽覺中樞，但附在糖尿病肥胖小白鼠的量較少，可能糖尿病造成瘦身素受體的數量減少，瘦身素的作用力減弱，容易引起肥胖症。

表三 含放射性碘的瘦身素附在小白鼠第三腦室的相對量。

小白鼠	含放射性碘的相對量
肥胖鼠(ob/ob)	683 ± 121
瘦身鼠(ob/+)	641 ± 164
肥胖鼠(db/db) #	214 ± 106
瘦身鼠(db/+) #	472 ± 144

糖尿病肥胖小白鼠。

1996年 Hardie 等人用酵素連結免疫吸附分析法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）檢測小白鼠和大白鼠在不同環境因子刺激下，血液中瘦身素的濃度變化，發現飢餓的時候和室溫下降的刺激，都使白老鼠的血液瘦身素的濃度很明顯的下降，其中飢餓因子下降 3.2 倍，而低溫則下降 1.3 倍，確實符合解釋白老鼠在這兩種因子刺激下，增加食慾的正常生理反應。

1997 年 Cinti 等人用免疫組織化學法（immunocytochemistry）偵測瘦身素分泌細胞的位置，結果發現白老鼠的黃脂肪細胞和白脂肪細胞均會分泌，但是白脂肪細胞比黃脂肪細胞的分泌量多很多。這個事實證明脂肪細胞確實能夠分泌瘦身素。

瘦身素在老鼠這些統稱為啮齒類（rodents）動物體內，可以調控其食慾，利用負回饋機制來抑制食慾，避免過度肥胖已成事實。但在人類的作用如何呢？1996 年 McGregor 等人將瘦身素的前 20 個胺基酸合成小的蛋白質，再作成特殊抗體，然後用來追蹤並測定人類的肥胖者在血液中瘦身素的濃度。

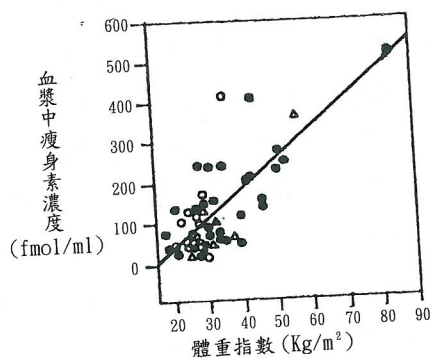
他們使用放射線免疫測定法（radioimmunoassay, 簡稱 RIA）嘗試定量測定人類血液中的瘦身素濃度，希望能夠證明「肥胖者，血液中瘦身素的濃度比正常人低」。可惜啊，結果相反。他們用體重指數（body mass index, 簡稱 BMI）為肥胖指標時，遺憾的發現在人類的血液中瘦身素的濃度居然和 BMI 成正比關係（圖二，見下頁）。BMI 小於 28 的瘦者，平均值為 $69.3 \pm 36.9 \text{ fmol/ml}$ ；而 BMI 大於 30 以上的肥胖者，最高濃度達 533.3 fmol/ml ，其中因糖尿病而肥胖者與非糖尿病而肥胖者，血液瘦身素的濃度在統計上沒有顯著性的差異。

過度肥胖真的會造成生殖能力退化嗎？1997 年 Zamorano 等生物學家用分子生物學方法，證明雌鼠的大腦、子宮、卵巢和下視丘細胞膜上確實有瘦身素受體的分布，而雄鼠則在大腦、睪丸和下視丘細胞上瘦身素有表現的功能，暗示著體內的瘦身素太少會導致肥胖外，也是不孕的原因。

1997 年 Mounzih 等一群生物學家，對瘦身素和生殖關係作更深入的探討，運用基因治療法處理肥胖小白鼠，將有缺陷的 ob 基因置換

補充後，肥胖小白鼠的食慾與體重都很快的回復正常，而且連生殖能力也能夠回復正常。鼠輩的肥胖問題已經可以控制了，所以他們多次利用同樣的方法希望能找出方法解決人類的肥胖問題，但統統失敗，於是開始懷疑瘦素具有種族的差異性，也許只對老鼠這類統稱為齧齒類的動物才有瘦身的效果。

1997 年 Montague 等科學家還是不死心，再對世界各地上千人次的肥胖者抽血，檢查瘦素濃度的濃度與基因突變情形，結果發現只有兩位肥胖患者，他們的瘦素基因發生突變的現象，他們的血液中瘦素的含量很低。難怪瘦素對胖哥與胖姐的處理效果不如鼠輩佳，



圖二：BMI【體重(kg) / 身高²(公尺)】和血漿中瘦素濃度的關係。(相關係數 $r=0.77$ ，顯著差異 $P < 0.001$ ，個數 75 人。BMI < 28 為非肥胖者；BMI > 30 為肥胖者。●代表非糖尿病患；○代表胰島素型糖尿病患；△代表非胰島素型糖尿病患。)

【註】：BMI 小於 18.5 者為太瘦；介於 18.5 ~ 24.9 者為健康瘦身；在 25.0 ~ 29.9 者為稍胖；大於 30 者為肥胖。

雖然由基因譜知道人類只比小白鼠多三百多不同的基因而已，但肥瘦的道理卻是截然不同，鼠輩容易滿足「飽」的感覺，人類常有貪求無厭的心態，尤其「吃到飽」廣告的誘惑，會逼人「吃到撐」，甚至「撐到死」。

1998 年 Strobel 等另一群研究者的研究指出，人類的肥胖症不是單一因素決定，更不是因為瘦素基因的突變，所以使用瘦素對胖人的效果不彰。因而世界各地的瘦身事業工作者「鬆了一口氣」，在不景氣的現代社會裡，依然可以生意興隆，財源滾滾。到底「人是人，鼠是鼠」，只有人類好吃懶動卻肯用錢買身材，上帝果然不同意才預留一招而暗藏玄機。

參考文獻

1. Campfield, L. A., F. J. Smith, Y. Guisez, R. Devos and P. Burn. 1995. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central networks. *Science*, 269: 546-549.
2. Cinti, S., R. C. Frederich, M. C. Zingaretti, R. D. Mattels, J. S. Flier and B. B. Lowell. 1997. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinol.* 138(2):797-804.
3. Hardie, L. J., D. V. Rayner, S. Holmes and P. Trayhurn. 1996. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 223:660-665.

瘦身素 -- 能保持小白鼠的好身材，而人類呢？

4. Lynn, R. B., G. Y. Cao, R. V. Considine, T. M. Hyde and J. F. Caro. 1996. Autoradiographic localization of leptin binding in the choroids plexus of ob/ob and db/db mice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 219:884-889.
5. McGregor, G. P., J. F. Desaga, K. Ehlenz, A. Fischer, F. Heese, A. Hegele, C. Lammer, C. Peiser and R. E. Lang. 1996. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology*, 137: 1501-1504.
6. Montague, C. T., I. S. Farooqi, J. P. Whitehead, M. A. Soos, H. Rau, N. J. Wareham, C. P. Sewter, J. E. Digby, S. N. Mohammed, J. A. Hurst, C. H. Cheetham, A. R. Earley, A. H. Barnett, J. B. Prins and S. O'Rahilly. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in human. *Nature*, 387:903-908.
7. Strobel, A., T. Issad, L. Camoin, M. Ozata and A. D. Strpsberg. 1998. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet.* 18:213-215.
8. Zamorano, P. L., V. B. Mahesh, L. M. DeSevilla, L. P. Chorich, G. K. Bhat and D. W. Brann. 1997. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissue of the rat. *Neuroendocrinol.* 65: 223-228.
9. Zhang, Y., R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold and J. M. Friedman. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372:425-432.

請在右圖○內填入1~9的數字，使得各條直線上的數字和都相等。

