

代謝制御機構の統合的理解とその破綻

An integrative elucidation of the energy
metabolism-regulating system and its disruption

門脇 孝 (KADOWAKI TAKASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要:

- ・脂肪細胞由来アディポネクチンが骨格筋でミトコンドリアを制御 (**Nature 2010**)
- ・血管内皮 IRS-2 がインスリンの骨格筋への移行を促進して糖取り込みを制御 (**Cell Metabolism 2011**)
- ・肝臓において絶食時には IRS-2 が、摂食時には IRS-1 が代謝を制御(**Cell Metabolism 2008**)
- ・膵β細胞における Class1A-PI3K が、膵β細胞の量と機能を制御(**Cell Metabolism 2010**)
- ・アディポネクチンがマクロファージを介して肝インスリン感受性を制御(**Cell Metabolism 2011**)

研究分野: 内科学

科研費の分科・細目: 内科系臨床医学・代謝学

キーワード: アディポネクチン、インスリン、AdipoR、糖代謝、脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

2. 研究の目的

糖・脂質・エネルギー代謝は生命発現にとって極めて重要である。インスリン(Ins)とアディポネクチン(Ad)はこれら代謝制御の2大経路である。我国で死因一位の心血管疾患の主因である糖尿病・メタボリックシンドローム(MS)の激増の原因解明と治療法開発には、代謝制御とその破綻の統合的理解が不可欠である。

3. 研究の方法

本研究では、各組織での Ad 作用を解明出来る組織特異的 Ad 受容体(AdipoR)欠損マウス (**Nature 423:762, 2003; Nature Medicine 13:332, 2007**) と Ins 作用を各組織での効果を解明出来る組織特異的 Ins 受容体基質(IRS)欠損マウス (**Nature 372:72, 1994; Cell Metabolism 3: 247, 2006**) を駆使して、中枢・末梢の各組織及び全身における Ad 作用と Ins 作用の全容の解明を中心にして、代謝制御機構の統合的理解とその破綻の改善法開発を行う。

(1) 代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明: 脂肪細胞から分泌される Ad と膵β細胞から分泌される Ins は各組織にその受容体を発現している (**Cell Metabolism 6:55, 2007**) ので、臓器間クロスト

ークを解明する。

2) 代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明: 細胞内ストレスを網羅的解析とインジケーターマウスを用いて解析し、細胞機能との関連を解明する。4. これまでの成果

(1) 代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明: (a) 脂肪細胞由来 Ad が骨格筋でミトコンドリア機能を増進

Ad は、抗糖尿病、抗 MS 作用を有する脂肪細胞由来の善玉ホルモンである。肥満に伴ってミトコンドリアの量や機能が低下すると、MS や糖尿病の原因になる。本研究では、Ad が AdipoR1 を介し、筋肉においてミトコンドリアの量と機能を改善させることにより、代謝と運動持久力を高め、運動した場合と同様の効果をもたらすことを見出した。この結果から、AdipoR1 の活性化薬が、運動模倣薬となることが示唆された。

これまでミトコンドリアの量や機能に関しては、PGC-1 α が重要な役割を果たすことが知られていた。われわれは Ad が AdipoR1 を介して、(1) 糖・脂質代謝改善に重要な AMP キナーゼと長寿遺伝子 SIRT1 を活性化し、(2) 細胞内カルシウム濃度を上昇させることを発見した。また、この2つの経路により PGC-1 α 及びミトコンドリアの活性と量を両方改善させることを見出した。これらは運動によっても活性化される経路であるので、内

科的疾患や運動器疾患等によって運動ができない場合でも、AdipoR1 の活性化薬が、MS や糖尿病の効果的な治療薬となることが期待される (Nature 464: 1313-1319, 2010)。

(b) 脂肪細胞由来Adがマクロファージ (MΦ) でIL-6を増加を介して肝でIRS-2を増加させ、インスリン感受性を増加させる

脂肪細胞由来 Ad が MΦ での IL-6 発現・分泌を増加させることによって、肝細胞で STAT3 を活性化し、IRS-2 を増加させることによって、インスリン感受性を増加させることを見出した (Cell Metabolism 13:401-412, 2011)。

(c) MΦ での ClassIB-PI3K の抑制が肥満による脂肪組織の炎症を低減させ、インスリン抵抗性を改善させる

ClassIB-PI3K の遺伝子欠損あるいは化合物による活性抑制が、肥満の脂肪組織・肝臓で認められるマクロファージの浸潤を抑制し、炎症が低減され、インスリン抵抗性が改善されるのを見出した (PNAS 108:5753-5758, 2011)。

(2) 代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明：(a) 肝臓において絶食時にはIRS-2 が、摂食時にはIRS-1 が、代謝制御に重要な役割を果たす

肝臓においてインスリンは、絶食時から摂食開始初期においては過剰な糖新生を抑制し、摂食後は中性脂肪合成を促進するが、その分子メカニズムは不明であった。肝臓特異的な遺伝子欠損マウスを用いて、絶食時には、IRS-2 が PI3K を活性化して、糖新生を抑制し、摂食時には、IRS-1 が PI3K を活性化して中性脂肪合成を促進していることを見出した (Cell Metabolism 8:49-64, 2008)。

(b) 血管内皮のIRS-2 がインスリンの骨格筋への移行に重要

筋肉は人において最大の糖取り込み臓器であり、糖取り込みに障害があると血糖値が上昇する。そのため、MS や 2 型糖尿病で認められる筋肉の糖取り込み障害の克服は、治療上、大きな課題である。肥満では血管内皮細胞 IRS-2 が低下し、eNOS のリン酸化等のインスリン作用が減弱するために、糖取り込みを促進するインスリンの筋肉への移行が低下し、糖取り込みが障害されていることを見出した。さらに、この血管内皮細胞の eNOS を増加させる化合物等の投与によりインスリン作用を正常化することにより、筋肉へのインスリン移行や糖取り込みが改善することを明らかにした。この発見により、肥満に伴う筋肉の糖取り込み障害のメカニズムが明らかとなり、新しいコンセプトに基づく 2 型糖尿病治療法の開発につながるものと考えられる (Cell Metabolism 13:294-307, 2011)。

(c) 膵β細胞におけるClassIAPI3Kがインスリンの分泌に重要

ClassIA-PI3K の低下が、2 型糖尿病で認めら

れる膵 β 細胞の量と機能の低下の原因になっていることを膵 β 細胞特異的な遺伝子欠損マウス等を用いて明らかにした (Cell Metabolism 12:619-632, 2010)。

5. 今後の計画

今後、遺伝・環境因子負荷を含めた各組織特異的欠損マウスにおいて変化しうる遺伝子・タンパク質群の網羅的解析・メタボローム解析を本格的に着手する時期にあたり、技術的側面を含めた解析精度の高度化・強化を図る必要があり、現在、進めているその基盤整備を着実に遂行する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

Cell Metabolism 8:49-64, 2008

Nature Genetics 40: 1092-1097, 2008

Diabetologia 51: 827-835, 2008

Nature Medicine 14: 656-666, 2008

J. Biol. Chem. 284: 1803-1812, 2009

Nature Medicine 15: 914-920, 2009

J. Biol. Chem. 284: 30049-30057, 2009

Nature 464: 1313-1319, 2010

Cell Metabolism 11:479-492, 2010

Nature Genetics 42: 864-868, 2010

Cell Metabolism 12:483-495, 2010

Cell Metabolism 12:619-632, 2010

Nature Medicine 17: 246-248, 2011

Cell Metabolism 13:123-124, 2011

Cell Metabolism 13:294-307, 2011

Cell Metabolism 13:401-412, 2011

PNAS 108:5753-5758, 2011

2010 年 紫綬褒章 受章

ホームページ等

<http://dm301k.umin.jp/>