

第9回 V. トピックス

運動模倣薬

岩部真人, 山内敏正, 門脇 孝
 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科

POINT

- 1 肥満の病態においては、全身でのアディポネクチン/アディポネクチン受容体 (AdipoR) シグナルの低下が、メタボリックシンドローム、2型糖尿病などの生活習慣病の主要な原因になっている。
- 2 骨格筋においてはアディポネクチン/AdipoR1 経路が細胞内 Ca^{2+} 濃度および AMP 濃度を上昇させるなど、運動を模倣するシグナルを有することが明らかとなった。
- 3 アディポネクチン受容体活性化低分子化合物は肥満でリスクが高まる生活習慣病などの根本的な治療法となり、健康長寿の実現に貢献することができると期待される。

はじめに

わが国の死因の上位を占める心血管疾患(心筋梗塞・脳梗塞など)の主要な原因は、エネルギー収支バランスの崩れによる肥満を基盤として、耐糖能障害・脂質代謝異常・高血圧が一個人に重積する、いわゆるメタボリックシンドロームと考えられる。現代人が抱えるこのエネルギー収支バランスの崩れは、食生活の欧米化(動物性高脂肪・高たんぱく食)に加え、社会全般のオートメーション化、自動車普及などによる身体活動量の低下、すなわち「運動不足」が大きく関与している。

骨格筋のエネルギー源としては主にグルコースと脂質が利用されるが、それらの代謝バランスは栄養状態や運動刺激に応じて巧妙にコントロールされている。栄養状態が良好なときには主にグルコースがエネルギー源として利用されるが、血中遊離脂肪酸が上昇する空腹(飢餓)時や有酸素運動時では、健全な骨格筋においては脂質代謝も亢進している。この骨格筋におけるグルコースから脂質の利用への適正なシフトは、脳などの他組織へのグルコース供給量を恒常的に保ち、個体の生命維持に必須であるだけでなく、過剰な脂質を燃焼させて体脂肪量を減少させるという意味でもきわめて重要である。

生活習慣の変化を基盤とし、現在爆発的に増加している2型糖尿病では、このグルコースと脂質の適正な代謝バランス制御に破綻が生じており、インスリンによる筋肉内への糖取り込みが減少した状態(インスリン抵抗性)を呈している。一方、

運動刺激はこのインスリン抵抗性を惹起した状態でも速やかにグルコースの取り込みと代謝を促すことができる(運動の急性効果)。また、日常的に適度な運動を行うことによる体脂肪率の低下は、インスリン抵抗性や耐糖能障害の改善、血中脂質組成の改善をもたらすことができる(運動の慢性効果)。このように、運動による骨格筋における糖・脂質代謝バランスの健全化は、個体の代謝環境を補正するうえでも非常に貢献をもたらすことが分かっていたが、さらに近年の研究成果により、これまでブラックボックスであった糖・脂質代謝における運動効果の分子メカニズムがより詳細に明らかになってきた。

そのひとつとして、アディポネクチン/アディポネクチン受容体1 (AdipoR1)¹⁾ が、その中核的な役割を担うPPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α) の発現量および活性化を Ca^{2+} シグナル、AMP-activated protein kinase (AMPK)、SIRT1 を介して調節していることが明らかとなり、注目を集めている。

本稿では、アディポネクチンのインスリン抵抗性改善作用の発見から、アディポネクチン受容体の発見、骨格筋におけるアディポネクチンの運動模倣メカニズムの解明、さらに、最新のアディポネクチン受容体活性化低分子化合物の取得までを概説する。

肥満によるインスリン抵抗性に対するアディポカインの関与

肥満がインスリン抵抗性を基盤として糖尿病、脂質異常症、高血圧といったいわゆるメタボリックシンドロームを惹起することはよく知られていたが、肥満がインスリン抵抗性を惹起するメカニズムの原因となる肥満は主に脂肪細胞の肥大化によって生ずると考えられている。脂肪組織は余剰のエネルギー

を中性脂肪の形で貯蔵するという従来から知られている機能に加え、レプチンを筆頭にTNF- α (tumor necrosis factor- α) やレジスチン、遊離脂肪酸(FFA)²⁾ など種々のシグナル分子“アディポカイン”を分泌する内分泌器官としての機能を有することが知られるようになり、非常に注目を集めている。肥大した脂肪細胞からはTNF- α 、

レジスチン、FFAなどが大量に産生・分泌され、骨格筋でインスリンのシグナル伝達を障害し、インスリン抵抗性を惹起することが明らかとなってきた。一方で、善玉のアディポカインとして知られているアディポネクチンの産生・分泌は低下することが明らかになった³⁾。

肥満・高脂肪食負荷による血中アディポネクチンの低下

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌される分子量約30 kDaの分泌蛋白質で、シグナルペプチド・コラーゲンドメイン・球状ドメインからなる。

2型糖尿病モデルマウスに高脂肪食を負荷すると、脂肪細胞の肥大化とインスリン抵抗性の増悪が誘導される。この時、血中アディポネクチン濃度は著明に低下する。一方で、高脂肪食負荷した肥満・

2型糖尿病モデルマウスにアディポネクチンを補充投与すると、インスリン抵抗性が改善した。アディポネクチンは、発見以来、代謝作用が不明であったが、この実験により、インスリン抵抗性改善作用を有することが初めて明らかとなった⁴⁾。

また、アディポネクチン欠損マウスを作製・解析した結果、インスリン抵抗性・耐糖能障害・脂質代謝異常・高血圧を

有し、メタボリックシンドロームを呈することが明らかとなり、アディポネクチンの欠損がその病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された⁵⁾。

これらの実験結果から、少なくとも肥満によって、アディポネクチンレベルが低下することが耐糖能障害・脂質代謝異常・高血圧の原因の少なくとも一部になっていることが示唆された(図1)。