

## 第8回 V. トピックス

骨格筋の  
インスリン感受性調節窪田直人<sup>1)</sup>, 窪田哲也<sup>2)</sup>, 門脇 孝<sup>3)</sup>1) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 特任准教授  
2) 理化学研究所 代謝恒常性研究チーム 上級研究員  
3) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

## POINT

## 1 骨格筋におけるインスリン移行

肥満や2型糖尿病の症例において認められる骨格筋インスリン抵抗性の分子機構のひとつとして、血中から骨格筋間質へのインスリン移行の低下が以前より指摘されているが、その詳細な分子機構については十分に解明されていなかった。

## 2 インスリン受容体基質(IRS)2に関する検討

筆者らは、この分子機構に血管内皮細胞におけるインスリンシグナルが重要なはたらきをしていると考え、血管内皮細胞でのインスリン受容体の主要な基質であるinsulin receptor substrate 2 (IRS2)に着目して解析を行った。

## 3 骨格筋におけるインスリンの移行と、インスリン依存性の糖の取り込み

血管内皮細胞特異的IRS2欠損マウスおよび高脂肪食肥満モデルマウスでは、いずれも血管内皮細胞におけるIRS2を介したインスリン刺激による内皮型NO合成酵素の活性化の低下に伴い、毛細血管の拡張能、骨格筋間質へのインスリンの移行の低下が認められ、骨格筋でのインスリン依存性の糖の取り込みが障害されていた。そこで、プロスタグランジン<sub>12</sub>アナログを用いてインスリン刺激による内皮型NO合成酵素の活性化を回復させると、いずれのマウスでも骨格筋における毛細血管の拡張能および骨格筋間質へのインスリンの移行が改善し、骨格筋でのインスリン依存性の糖の取り込みの回復が認められた。

## 4 血管内皮細胞におけるインスリンシグナルの重要性

以上の結果より、血管内皮細胞におけるインスリンシグナルが骨格筋でのインスリン感受性調節に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

## はじめに

現在、我が国では2型糖尿病が増加の一途をたどっており、最新の国民健康・栄養調査の発表によると糖尿病が強く疑われる人が約950万人であり、過去最多であることが明らかとなった。日本人は欧米人に比べて、インスリンの分泌能が低い(約1/2ともいわれる)という遺伝因子に加えて、急速に進んだ食生活の欧米化や運動不足という環境因子により肥満や内臓脂肪の蓄積に伴うインスリン抵抗性(インスリンが効きにくい状態)が進行した結果、相対的なインスリンの作用不足に陥り、2型糖尿病患者の急増に至っていると考えられている。

インスリンの主要な作用臓器としては、肝臓と骨格筋が挙げられる。とくに骨格筋はヒトにおいて最大のグルコースの消費臓器であり、骨格筋におけるインスリン抵抗性は2型糖尿病やメタボリックシンドロームを引き起こし、心筋梗塞や脳卒中といった大血管合併症や、腎症や網膜症といった細小血管合併症の発症要因となっている<sup>1,2)</sup>。したがって、骨格筋におけるインスリンによる糖の取り込み機構や、肥満によるインスリン抵抗性の発症の分子機構を明らかにすることは、糖尿病およびメタボリックシンドロームやその合併症の予防や治療において最大のテーマのひとつになっている。

骨格筋においてインスリンが正常に作用するためには、食後に膵臓のランゲルハンス島β細胞から分泌されたインスリンが骨格筋に分布する毛細血管に到達し、骨格筋間質に移行した後骨格筋の細胞の表面に存在するインスリン受容体に結合する必要がある<sup>3-6)</sup>(図1)。以前より、骨格筋ではインスリンの移行が血液中や肝臓に比べて緩やかであり、インスリン依存性の糖の取り込みも緩徐に起こることが知られている<sup>1,7,8)</sup>。さらに、肥満者では血液や肝臓でのインスリンの分布に健常者と差は認められないものの、骨格筋へのインスリンの移行が低下しており、それに伴ってインスリン依存性の糖の取り込みが低下していることが報告されている<sup>9)</sup>。実際、骨格筋間質のインスリン濃度を測定した報告では、肥満者ではインスリンの移行速度や濃度が低下していた<sup>9)</sup>。

こうした一連の知見は、骨格筋ではインスリンの移行が律速段階となりインスリン作用の出現が緩徐となっていること、さらに、肥満に伴う骨格筋のインスリン抵抗性には骨格筋そのものの糖の取り込みの障害に加え、生理的に緩徐なインスリンの移行が肥満者ではさらに低下しており、骨格筋における正常なインスリン依存性の糖の取り込み障害の一因となっていることを強く示唆する。しかしこれまで、そもそも骨格筋へのインスリンの移行がどのように制御されているのか、そして、肥満者ではなぜこれが障害されるのか、その分子機構は十分にわかっていなかった。

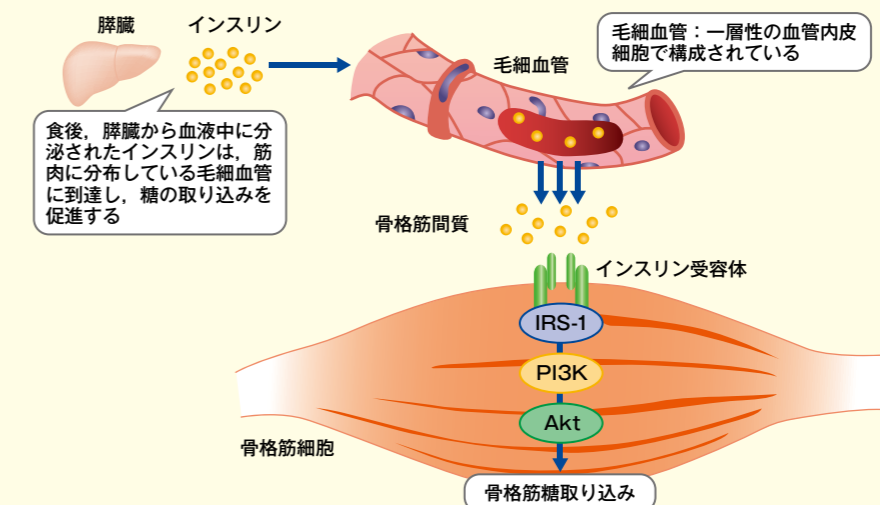


図1 骨格筋におけるインスリンの移行

骨格筋においてインスリンが作用するには、インスリンが毛細血管から骨格筋間質に移行することが必須である。