

## II

特集 肝臓に焦点を当てた糖尿病治療

## 糖代謝と肝臓の臓器連関

山田哲也<sup>1)</sup>, 片桐秀樹<sup>2)</sup>

1) 東北大学大学院 医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野 准教授

2) 東北大学大学院 医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野 教授

血糖値は個体を形成する種々の臓器/組織の働きにより、一定の値に維持されており、その恒常性が保たれるためには、臓器連関が適切に制御されている必要がある。肝臓は個体の糖代謝調節において、重要な役割を担っている臓器のひとつであり、その制御機構の解明は重要な研究テーマとして捉えられてきた。古くは、19世紀の生理学者であるクロード・ベルナール(実験医学序説の著者)が、肝臓の糖代謝が神経支配のもとにあることを示唆していた。20世紀に入り、FG バンティングとCH ベストらによるインスリンの発見(1921年)以降、肝臓の糖代謝調節研究の焦点は、ホルモン/液性因子による制御機構の解明にシフトしていった。精力的な研究の成果により、インスリンやグルカゴンをはじめ、ホルモン/液性因子による肝臓の糖代謝調節の重要性は確立されたものと言えよう。一方、最近の研究の進歩により、再び、肝臓の糖代謝調節における神経ネットワークの役割が注目を集めている。従来、肝臓における糖代謝が、交感神経や副交感神経によっても制御されていることが示されてきたが、これらの自律神経系の統御中枢である脳(とくに視床下部)のどのような変化が、どのように自律神経の活性を調節しているのか不明な点も多く残っていた。最近の研究成果はこれらを明らかにしてきており、さらに、肝臓が感知する糖・エネルギー代謝情報が、逆にどのように神経シグナルとして脳に伝達され、どのような代謝レスポンスを引き起こすのかについても解明が進んできた。本稿では、「肝臓に至る」あるいは「肝臓から発信される」糖代謝調節シグナルを、臓器連関に焦点を当てて概説する。

## 代謝調節を受ける臓器としての肝臓

インスリン、グルカゴンなどのホルモンにより、肝臓の糖代謝が調節されていることは広く認識されている(詳細は成書に譲りたい)。本項では、まず、げっ歯類を対象とした研究により、比較的最近明らかとなった自律神経による糖代謝調節のメカニズムについて概説し、次にインスリンによる直接的な調節と脳を介する間接的な調節について最近の研究成果を紹介する。

## 脳から肝に至る神経シグナル

## 遊離脂肪酸

近年、脳脊髄液中の遊離脂肪酸が視床下部に作用し、肝糖新生の抑制を引き起こすことが示されてきた。まず、オレイン酸<sup>1)</sup>やミトコンドリアにおけるβ酸化の律速酵素であるCPT1(用語解説)の阻害薬やCPT1に対するリボザイム<sup>2)</sup>を脳室内投与すると肝臓の糖新生の抑制が迷走神経(遠心路)<sup>3)</sup>を介して生じることが報告された。これらの結果は、視床下部ニューロン細胞内における長鎖遊離脂肪酸(LCFA)-CoA濃度の上昇が重要であることを示唆している。さらに、LCFA-CoA濃度の上昇が、PKCδ→K<sub>ATP</sub>チャネル活性化を介してニューロンの活動性の変化

## 用語解説：CPT1

## CPT1 (carnitine palmitoyltransferase 1) (図1)

長鎖遊離脂肪酸(LCFA)はミトコンドリアの外膜を通過することができず、そのままではβ酸化の器質たりえない。CPT1はミトコンドリアの外膜に存在する酵素であり、図に示すような反応を触媒する働きを有しており、そのため、β酸化の律速となりうるが知られている。

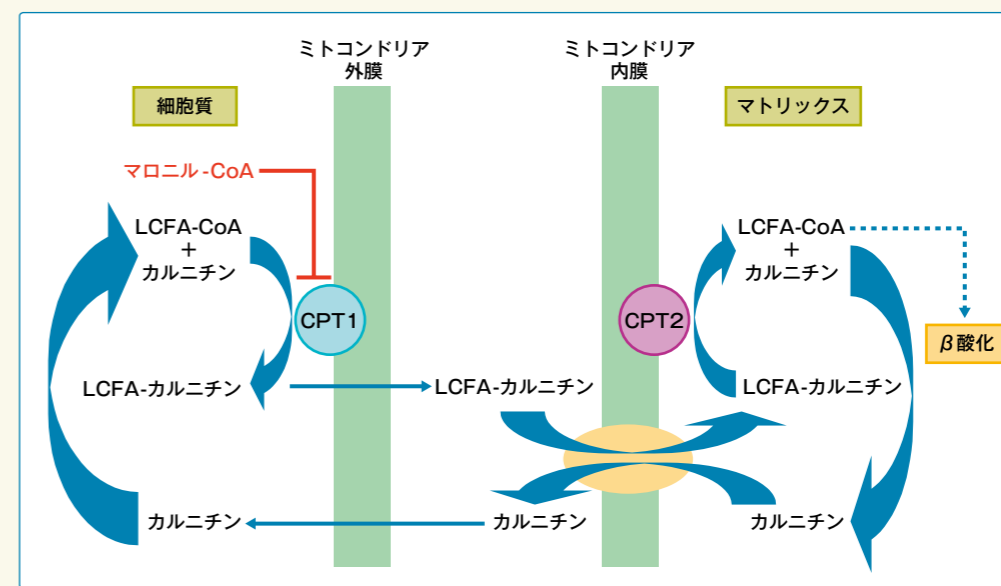


図1 CPT1によるβ酸化の調節

に繋がることも示された<sup>4)</sup>(図2)。脳脊髄液の遊離脂肪酸濃度は、血清の遊離脂肪酸濃度と正の相関を持つことが知られているが<sup>5)</sup>、生理的な肝糖新生の制御において、視床下部ニューロンによる脂質の感知がどの程度関与しているのか、さらなる研究の進展が待たれる。

## グルコース

血清グルコース濃度の上昇は視床下部のグルコース応答性ニューロンの活性化を介して、摂食を制御している。一方、肝糖新生に及ぼす影響については、星状細胞(アストロサイト)の関与も示唆されている<sup>6)</sup>。図2に示すような経路によって増加したマロニル-CoAは、CPT1に対する内因性のアンタゴニストであり、その増加はβ酸化の低下を引き起こし、LCFA-CoA濃度の上昇に繋がらう<sup>7)</sup>。このメカニズムは、前項(遊離脂肪酸)で述べたような経路によって、肝糖新生の抑制に関与している可能性がある。

## インスリン

インスリンも視床下部に直接作用し、肝糖新生抑制作用に寄与しうることが明らかとなった。視床下部のニューロンで、インスリン受容体-IRS2-PI3キナーゼ-Aktと繋がるシグナル<sup>8)</sup>が、K<sub>ATP</sub>チャネルを活性化し、迷走神経を通じて肝糖新生を抑制することが示された<sup>9)</sup>。一方、マウスの脳室内にインスリンを投与することにより、肝臓のクッパー様細胞のIL-6産生が亢進すること、産生されたIL-6がパラクライン的に肝細胞のSTAT3を活性化し、肝糖新生が抑制されることも報告された<sup>10)</sup>。脳からのIL-6産生増加に至る経路(迷走神経の関与の有無を含めて)の解明が待たれる。

## 消化管から脳を経て肝に至る神経シグナル

小腸で吸収された遊離脂肪酸から生じるLCFA-CoAが、迷走神経求心路-脳-迷走神経遠心路を介して、肝糖