

I-1

特集 脂肪細胞・アディポサイトカインと糖尿病

I. 脂肪細胞と糖尿病

脂肪細胞機能不全と糖尿病

細岡哲也^{1, 2)}, 小川 渉²⁾

1) 静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府/食品栄養科学部 栄養生命科学科 栄養生理学研究室

2) 神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門

脂肪細胞は摂食と絶食、過食と飢餓などのエネルギー状態の変化に伴い、エネルギー出納とアディポカインの産生調節により全身の代謝調節に必須の役割を担っており、脂肪細胞の機能不全は糖尿病をはじめとする代謝異常の中心的な病態と考えられている。インスリンは、脂肪細胞の機能制御の多くの局面で中心的な役割を担っていることから、脂肪細胞におけるインスリン作用障害、すなわち脂肪細胞のインスリン抵抗性は脂肪細胞の機能不全を惹起することにより代謝異常の病態と密接に関連するものと想定される。本稿では、脂肪細胞におけるインスリンシグナル分子 PDK1 と下流の転写因子 FoxO1 経路異常によるインスリン抵抗性と代謝異常のメカニズムを中心に概説する。

はじめに

脂肪細胞は、摂食時には、余剰なエネルギーをトリグリセリドとして細胞内に貯蔵する一方、空腹時には蓄えたトリグリセリドを分解し、骨格筋や肝臓など他臓器に供給する。また、脂肪細胞は、アディポネクチンやレプチンをはじめとするさまざまなアディポカインを分泌することにより脂肪組織と他臓器との臓器間相互作用を制御し、全身の代謝調節にきわめて重要な役割を果たす。このような脂肪細胞の持つ機能の多くの局面において、インスリンは中心的な役割を担うことが知られている。慢性的な過栄養状態は、脂肪細胞の機能不全を誘導することにより全身のインスリン抵抗性や糖尿病、脂質異常といった代謝疾患を引き起こすが、脂肪細胞におけるインスリン作用障害、すなわち脂肪細胞におけるインスリン抵抗性は、脂肪細胞の機能不全を惹起する重要な因子

と考えられる。このような脂肪細胞の機能不全は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) やその重症型である非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の病態とも密接に関連するものと考えられている。

脂肪組織のインスリン抵抗性と代謝異常に関するヒトでの成績

脂肪組織におけるインスリン抵抗性の指標として、空腹時の遊離脂肪酸濃度とインスリン濃度の積で求められる Adipo-IR という指標が用いられるが、ヒトにおいて、この指標は、肝臓や骨格筋を含む全身のインスリン抵抗性と相関する¹⁾。さらに、正常耐糖能と比べ境界型、糖尿病型と耐糖能が悪化するにつれ脂肪組織のインスリン抵抗性が悪化することが示されている¹⁾。また、脂肪組織のインスリン抵抗性は NAFLD/NASH と関連することが報告されている²⁾。NAFLD のない正常肝の対象

表 1 脂肪細胞特異的 PDK1 欠損マウスと脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウスにおける表現型の比較

	脂肪細胞特異的 PDK1 欠損マウス	脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウス (Adipoq-Cre)	脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウス (aP2-Cre)
脂肪量	減少	高度な減少	減少
インスリン感受性	高度なインスリン抵抗性	高度なインスリン抵抗性	インスリン感受性
糖代謝	悪化	悪化	改善
脂質代謝	悪化	悪化	改善
肝組織	NAFLD ~ NASH	NAFLD ~ NASH	不明
寿命	短縮	不明	延長

者と比べ NAFLD 患者では、脂肪組織のインスリン抵抗性が高く、さらに NAFLD 患者について、脂肪組織のインスリン抵抗性を程度の軽いものから重いものに分類すると、脂肪組織のインスリン抵抗性が高いグループほど AST および ALT が高く、さらに肝臓の線維化も悪化する²⁾。このように、ヒトにおいて、脂肪組織のインスリン抵抗性は、全身のインスリン抵抗性や耐糖能異常に加え、NAFLD/NASH と関連することが示されている。

脂肪細胞におけるインスリンシグナルとインスリンの生理作用

脂肪細胞のインスリンシグナルは、脂肪合成の促進と脂肪分解の抑制、糖取込み、レプチンなど一部のアディポカインの産生調節など、脂肪細胞の持つ機能の多くを制御することが知られている。インスリンがインスリン受容体と結合すると、インスリン受容体のチロシンキナーゼ活性が亢進する。この結果、インスリン受容体によって IRS のチロシン残基がリン酸化され、チロシンリン酸化した IRS が PI-3 キナーゼと結合することで PI-3 キナーゼが活性化し、細胞膜に PIP3 (phosphatidylinositol triphosphate) が産生される。PDK1 (3-phosphoinositide-dependent kinase) は、N 末端側のキナーゼドメインと C 末端側の PH ドメインを有するキナーゼであり、PH ドメインを介して PIP3 と結合することで細胞膜に局在して活性化される。PDK1 は Akt のスレオニン残基をリン酸化して活性化すること

で、FoxO1 や mTOR, GLUT4 といった Akt 下流のさまざまなエフェクター分子にシグナルが伝達される。

脂肪細胞特異的遺伝子欠損マウスから得られたインスリン受容体経路の意義

米国の Ronald Kahn らのグループは、約 20 年前に、当時汎用されていた aP2-Cre マウスを用いて脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウスを作成しその成績を発表した。このマウスは、対照マウスと比べて脂肪量が約半分に低下するとともに、良好なインスリン感受性と耐糖能を示し、寿命が延長する^{3, 4)} (表 1)。一方、同グループによって、アディポネクチン Cre (Adipoq-Cre) マウスを用いて作成された脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウスは、前述の aP2-Cre マウスを用いて作成された脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウスとは対照的に、高度な脂肪萎縮とインスリン抵抗性、高血糖、脂質代謝異常、NASH などを示すことが 2016 年に報告された^{5, 6)} (表 1)。aP2-Cre マウスは、アレル依存的に組換え効率が低下する場合があること、脂肪細胞以外の種々の細胞でも Cre の発現が認められることなどの問題点が指摘されており⁷⁾、2 種類の脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウスにおける対照的な表現型は、Cre マウスの特性の違いが原因と考えられている。以上のようなこれまでの研究により、脂肪細胞におけるインスリンシグナルは、全身のインスリン感受性・脂質代謝制御、脂肪量維持、正常肝の維持に重要な役割を担うことが個体レベルで証明された。