

Metabolic Information Highway

～糖尿病・メタボリックシンドローム研究の新展開～

平成19年11月26日 ベルクラシック甲府
東北大学大学院医学系研究科教授 片桐秀樹先生

【背景】～急増する糖尿病・メタボリックシンドローム～

近年、糖尿病患者の爆発的な増加が、世界的に大きな問題となっている。日本国内においても、この40年で約3万人から700万人に増え、予備軍を含めると2000万人にも及ぶともいわれる。コントロールの不良な糖尿病は、糖尿病性網膜症・腎症・神経障害や動脈硬化といった各種の合併症を誘発することから、失明、人工透析、心筋梗塞や脳梗塞といった疾患の主要な原因となっており、糖尿病患者の増加は、これらの重篤な疾患の激増にもつながっている。これは、医療の面はもちろんのこと、経済や健康保険制度の圧迫など、様々な社会的側面からも重大課題である。

その激増している糖尿病の大部分を占める2型糖尿病においては、現代社会における栄養過多や運動不足がその増加の原因と考えられている。栄養過多や運動不足は、肥満、特に、内臓肥満を助長する。これは、糖尿病といった糖代謝の異常のみならず、高血圧、高脂血症の原因にもなることが知られ、また、これらの併発により患者は高率に動脈硬化性疾患（心筋梗塞や脳梗塞など）を発症することから、内臓肥満に基づくこれらの疾患の合併に対し、メタボリックシンドロームとして広く注意喚起がなされている。しかし、21世紀の現在においても、肥満に対しては、有効な薬物治療はなく、もっぱら、食事運動療法により、生活習慣の「改善」を図ることがその中心となっている。ところが、自覚症状の乏しい糖尿病・メタボリックシンドロームの患者に食事運動療法を強いることは、現実として困難である場合が多く、このことがまた、患者数の急増につながっている。我々糖尿病の専門医は、この問題の前に、日々悪戦苦闘している訳である。

【研究の概念】～エネルギー代謝調節機構は存在する？～

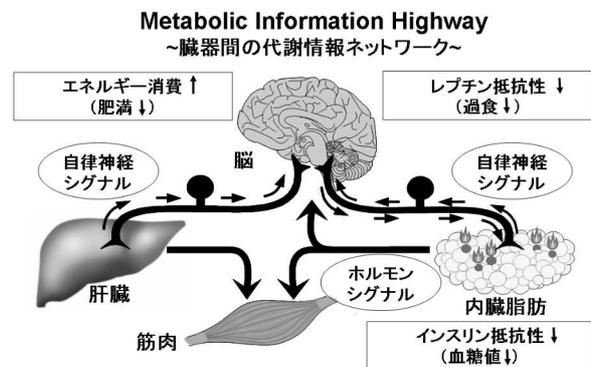
生物は進化の過程で飢餓には耐えるようなシステムが備わったが、飽食の時代である現代の過栄養に対する防御機構がないという考えが一般的となっている。しかし、本当に過栄養に対する防御機構はないのであろうか？一時のカロリー摂取過多や食欲の減退で体重は大きくは変化しない。不完全ながらも、体内には食事摂取とエネルギー消費のバランスをとって調節する仕組みが備わっているのではないかと、「やせの大食い」がいたり「水を飲んでも太る」人がいたりするのは、このようなエネルギー代謝調節機構の働きに個人差があるからではないかと考える。

多細胞・多臓器生物であるヒトにおいては、全身における臓器・組織の代謝は、総和としての最適状況に向かって動いている。このことから、全身の臓器(組織)間の代謝情報のやり取りは、エネルギー代謝の恒常性を維持するためには必須であると考えられ、また、肥満症やそれに合併する糖尿病・メタボリックシンドロームは、この精妙に調整されている臓器間相互作用が破綻した状態とも言える。しかし、近年、臓器特異的ノックアウトマウスの解析が活発に行われた結果、遺伝子が改変されていない臓器で「予想もされなかった」代謝表現型を示す報告が多々見受けられる。このことから、糖・エネルギー代謝について、臓

器間での代謝情報のやり取りに関する機構の解明は、まだまだ進んでいないことを実感する。先天的な遺伝子改変動物では、個体の持つ代償機構が働く結果、本来の臓器間相互作用の観察が容易ではない。従って、我々は、後天的かつ急性に、一つの臓器の代謝を変化させ、他臓器に及ぼす影響やその結果としての個体全体の代謝の状態を観察する手法を用いて、全身の協調的な代謝のメカニズムを解明することを試みた。

【結果】～自律神経による臓器間代謝情報ネットワーク機構の解明～

まず、マウスに遺伝子導入を行うことで、肝での代謝を亢進させると、脂肪組織の縮小や筋肉での糖代謝の改善・食欲抑制など脳を含む諸臓器における様々な代謝変化を認め、肝からの未知の臓器間代謝情報伝達機構の存在を示唆する現象を観察することに成功した。次に、肥満・糖尿病モデルマウスの腹腔内脂肪組織での代謝を亢進させると、肥満により生じていた脳におけるレプチン抵抗性(肥満時に過食となる主要な機構)が改善し、その結果過食が改善することを見出した。さらにその効果は脂肪組織からの求心性の自律神経シグナルが担っているものであることを示した(図)。このことから、脂肪組織は、自律神経シグナル(求心路)の発信源として全身の代謝調節に重要な役割を果たしていることが示された。さらに、遺伝子導入により、脂肪肝を誘発させると、脂肪燃焼・基礎代謝亢進が生じ、脂肪組織の縮小やインスリン抵抗性の改善(肥満・糖尿病の改善)がもたらされた。この多臓器への遠隔効果は、自律神経ネットワークにより仲介されているという機序が解明された(図)。過栄養(脂肪肝)に対応してエネルギー消費を増やし体重の増加を防御する機構が体の中に備わっていることを示したものである。



【結論】～代謝研究の新展開と新規治療法開発への道～

これらの研究はおしなべて、末梢組織での代謝状態を、随時、脳が把握し、管制塔として全身の代謝を統御していることを示すものである。この新しい概念に基づき、多臓器生物が代謝の恒常性を維持するための脳の働きを解明することが、今後の代謝研究において大きな焦点となるものと考えられる。このことは、「脳の病気としての肥満」の病態の解明にもつながるものである。さらに、これらの新たな自律神経ネットワークによる代謝調節システムをターゲットとすることにより、体に備わった機構を利用した全く新しい考え方による糖尿病・メタボリックシンドロームの治療法が開発される可能性が期待される。

【文献】

1. Ishigaki Y et al. **Diabetes** 54:322-32, 2005
2. Yamada T et al. **Cell Metabolism** 3:223-9, 2006
3. Uno K et al. **Science** 312:1656-9, 2006
4. Imai J et al. **Obesity** 14:1132-41, 2006
5. Gao J et al. **Diabetes** 56:24-33, 2007.
6. Hasegawa Y et al. **Endocrinology** 148: 2006-15, 2007
7. Katagiri H et al. **Circulation Research** 101: 27-39, 2007 (review)