

糖尿病：インスリン抵抗性に 勝つ方法

Outfoxing insulin resistance?

Marc Montminy and Seung-Hoi Koo



インスリンに対する抵抗性があると、糖尿病にかかりやすくなる。その特徴は、貯蔵脂肪の増加とグルコース合成停止不全である。こうした影響の分子レベルでの基盤が解明された。

Nature Vol. 432 (958-959)/ 23/30 December 2004

多くの先進国では成人のほぼ5%が2型糖尿病にかかっているが、インスリンに抵抗性がある人々の割合はこの数字をはるかに上回る。このインスリン抵抗性をもつと、つまりインスリンが効きにくい状態だと、糖尿病を発症しやすい。どういう仕組みでインスリン抵抗性になるのかは今のところ不明だが、関与する要因の1つとみられるのが、肝臓への特定脂質の異常蓄積（肝臓の脂肪沈着）である。Stoffel たち¹は、インスリン抵抗性の動物では Foxa2 というタンパク質の不活性化が脂肪沈着を促進し、糖尿病の発症に関与することを報告している（原著論文は *Nature* 12/23・30号を参照のこと）。この研究結果は、インスリン抵抗性や糖尿病の新しい治療薬の設計に大きくかかわってくるものだ。

哺乳類のエネルギー収支は現代のハイブリッドカーに似ている。我々はエネルギー源としてグルコースと脂質を使っており、その比率は食物だけで変化する。歩いたり食べたりしている時には、我々の体は効率よいエネルギー源としてグルコースを使い、たとえば睡眠中のように何も食べない絶食時には主に脂質を燃焼している。トリグリセリドと呼ばれる貯蔵脂質は血中脂肪酸に姿を変えて、脂肪酸の酸化という過程でさらに分解される。絶食時には肝臓も糖新生という過程でグルコースを新たに合成し、正常な血糖値（脳が機能するために必要とされる）を維持する。

肝臓がグルコースを合成し脂質を燃焼する能力は、1組の点火スイッチに制御されている。その正体は転写因子とよばれるもので、核内で働いて遺伝子のスイッチを

入れたり切ったりする²。これらのスイッチは血中ホルモン（おもにインスリンとグルカゴン）の濃度変化に反応し、そのおかげで肝細胞は摂食時と絶食時で代謝のギア切り換えができる。摂食に反応して分泌されたインスリンは、肝細胞内にタンパク質の連鎖反応を引き起こす。それぞれのタンパク質は「摂食中」のシグナルを、リン酸化という化学的修飾によって次のタンパク質へと順に伝えていく。ところがインスリン抵抗性の場合、インスリンに反応して起こるはずの特定タンパク質群の順序正しいリン酸化が損なわれており、インスリンはグルコースや脂質の代謝を正しく制御できなくなる³。結果として、肝臓での糖新生の亢進も一因となって、インスリン抵抗性の人は高血糖となる。

糖尿病の場合、インスリンはこのようにグルコース生成を抑えられないものの、絶食時に脂肪燃焼（脂肪酸の酸化）を促進させるスイッチを切ることはできるらしい。この現象は混合型インスリン抵抗性（mixed insulin resistance）として知られ、インスリンのシグナル伝達はグルコース生成よりも脂肪酸酸化のほうのスイッチに優先的に伝えられる（つまり脂肪燃焼のためのスイッチを切ってしまう）ことになるので、インスリン抵抗性のある人は、高血糖になるだけでなく、トリグリセリドを肝臓で分解せずに蓄積させるというまずい事態に陥ってしまう。

今回の研究で Stoffel たち¹は、肝臓ではグルコース代謝と脂質代謝を別々のスイッチが制御していて、一方のスイッチは他方のスイッチよりもインスリンに対す

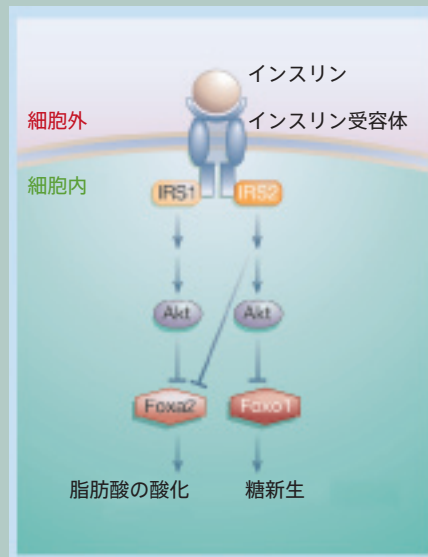


図1 肝臓でのインスリンのシグナル伝達モデル。食後、インスリンが肝臓にあるインスリン受容体に結合して、2つの主要な経路（1つはインスリン受容体基質-1、略してIRS1を含み、もう1つはIRS2を含む）を活性化する。Aktはどちらのシグナル伝達系でも重要な酵素である。2つの経路は、Foxo1やFoxo2のリン酸化により、グルコース合成や貯蔵脂質燃焼（脂肪酸の酸化）を止める。Stoffelたち¹は今回、Foxo1はIRS2経路を介してのみリン酸化されるが、Foxo2はIRS1経路にもIRS2経路にも反応してリン酸化されることを明らかにして、Foxo2のほうがインスリンのシグナルへの感受性が高い理由を説明づけている。

る感受性がずっと高いのではないかと、とする見方を検証した。そして、フォークヘッド型転写因子ファミリーの一員であるタンパク質Foxo2が、絶食時の肝臓で脂肪酸分解を制御する重要なスイッチであることを明らかにしたのである。Foxo2は、同じくフォークヘッド型転写因子ファミリーの一員であるFoxo1によく似ている。Foxo1は絶食時に肝臓の糖新生を促進させることがわかっている³。摂食時はFoxo1スイッチもFoxo2スイッチもリン酸化によって不活性化されるのだが、今回の報告¹が目玉を集めた核心部分は、インスリンのシグナルに対してFoxo1よりもFoxo2のほうがはるかに感受性が高く、そのためインスリン抵抗性があってもFoxo2のスイッチは切れ、Foxo1は切れないという点だ。

ではFoxo2はなぜこれほどインスリン感受性が高いのだろうか。その答えはまだ霧の中だが、著者たちが考

えた1つの説明づけはこうだ。摂食時にインスリンは肝細胞内の2種類のシグナル中継システムを刺激し、その両者を区別するのは2つの重要成分、つまりインスリン受容体基質のIRS1とIRS2である（参考文献4；図1）。そしてStoffelたちは、Foxo1スイッチはIRS2系の中継システムによってのみ切れるが、Foxo2はIRS1系によってもIRS2系によっても切れることを見つけた。つまり、Foxo2はIRS1シグナルとIRS2シグナルの両方に感受性があることで、インスリンによってFoxo1よりスイッチが切れやすいのかもしれない。

インスリン抵抗性があると、肝臓で異常な糖新生が行われるためもあって、血中インスリン濃度は慢性的に高くなる。そこで著者たちは、こうした高インスリン血症のせいで、たとえ絶食時でもFoxo2は不活性化のままになるのだと考えた。こうして脂肪酸酸化が止められるため、肝臓はトリグリセリドを蓄積し始めるわけである。このモデルを検証するため、Stoffelたちはインスリンに反応してFoxo2がリン酸化されない（つまり不活性化されない）ように、変異型Foxo2（名称はT156A）を使った。この変異型Foxo2を糖尿病マウスの肝臓に導入したところ、肝臓の脂肪沈着が改善されただけでなく、インスリン感受性も回復した。この結果は、インスリンがグルコース代謝と脂質代謝に別々の作用を及ぼす仕組みを説明する可能性をもち、また、肝臓の脂肪沈着がいかに発生して糖尿病につながるかを知らぬ糸口が得られる。

今回の研究成果からいろいろな疑問がわいてくるが、中でも最も関心と呼ぶのはきっと、インスリンがFoxo1よりもFoxo2のスイッチを優先的に切る仕組みについてだろう。この違いはおそらく、Foxo2のリン酸化に関与してこれを優位に進める特定成分が、IRS1とIRS2の2つの経路に含まれているせいだと思われる。こうした成分を突き止めることが、インスリンの選択性の基盤を理解するうえで重要なはずだ。ともあれ、変異型Foxo2によって肝臓の脂肪沈着を改善できたことは、糖尿病の新たな治療法に向けた可能性を開く成果であり、いずれはインスリン抵抗性から糖尿病への進行を阻止する新たな手だてにもつながるかもしれない。■

ソーク生物学研究所（米）、
Marc Montminy & Seung-Hoi Koo

1. Wolfrum, C., Asilmaz, E., Luca, E., Friedman, J. M. & Stoffel, M. *Nature* **432**, 1027–1032 (2004).
2. Spiegelman, B. M. & Heinrich, R. *Cell* **119**, 157–167 (2004).
3. Saltiel, A. & Kahn, C. R. *Nature* **414**, 799–806 (2001).
4. White, M. *Mol. Cell. Biochem.* **182**, 3–11 (1998).