

A is for adipokine

AはアディポカインのA

Deborah M. Muoio & Christopher B. Newgard

Nature 436 (337-338) / 21 July 2005



アディポカイン類は脂肪組織の質量とエネルギー状態の変化を伝達するシグナルとして働くホルモンで、体の燃料の使い方を調節している。脂肪組織由来のアディポカインでビタミンAに結合するものが、肥満とインスリン抵抗性を結びつけていることが今回解明された。

肥満の世界的蔓延にともなって、糖尿病の罹患率も急増している¹。正常であれば、血中グルコース（ブドウ糖）濃度つまり血糖値は、インスリンの効果的な働きによって制御される。インスリンは血中からのグルコース取りこみを促進させ、肝臓からのグルコース放出を減速させる。肥満と糖尿病いずれの場合も、インスリンの標的となる筋肉や肝臓などの組織がインスリンに適切に反応してグルコース代謝を調節することができない。この「インスリン抵抗性」とよばれる状態の開始は体重増加と密接に結びついており¹、このことから、脂肪をためこんで大きくなった脂肪組織がインスリンの働きを妨害するシグナル（1つか複数かわからないが）を発するとみられている。この見方と符合するように、Yang たちは *Nature* 2005 年 7 月 21 号で、脂肪細胞で作られるレチノール結合タンパク質 4（RBP4）という因子が、インスリンに対する全身の感受性を損なう可能性があるとして報告している。グルコースの恒常性を調節することがわかった脂肪組織由来ペプチドの種類は増えつつあり、そこに RBP4 も加わることになる。

内分泌器官としての脂肪組織の重要性が最初に浮上したのは、レプチンの革新的発見があった 1995 年のことである³。この脂肪組織由来ホルモンは、摂食行動とエネルギー消費量の両方を制御することで体重を抑える。その後の研究で、エネルギー源の使用量を制御する他の器官へ脂肪組織の大きさやエネルギー状態の変化を知らせる、脂肪組織由来の「アディポカイン」とよばれる一

群のタンパク質（アディポネクチンや TNF- α 、レジスチンなど）の存在が明らかになった⁴。臨床の観点からすれば、こうした分泌型ペプチドはそれぞれが、肥満からインスリン抵抗性を切り離すような薬剤の標的となる可能性がある。

Yang たちの発見²は、糖尿病研究が長年直面してきたパラドックスを解く鍵になるかもしれない。GLUT4 はインスリンに制御されるグルコース輸送体であり、肥満してインスリン抵抗性のある齧歯類やヒトの脂肪細胞では GLUT4 の発現が大きく減少するが、筋細胞では減少しない⁵。これは、筋肉がグルコースの処理に大きな役割を果たすことを考えると意外なのだ。このパズルを解くための最初の手がかりは、脂肪組織の GLUT4 の発現を特異的に排除したり増加させたりする研究からもたらされた^{6,7}。脂肪組織の GLUT4 を欠損させたマウスは糖尿病になりやすい⁸が、GLUT4 を過剰に発現させたマウスはグルコースを効率良く処理する⁶。全身のインスリンの効き目の変化は、筋肉や肝臓のインスリンに対する感受性の変化によって生じる。そのため、脂肪が末梢組織とコミュニケーションをとれるような「脂肪組織分泌」(adipocrine) 物質の関与が考えられた。ところが、すでに知られる脂肪組織由来因子（レプチンや遊離脂肪酸、TNF- α など）を調べても、GLUT4 を増減させる操作に反応したと思われる因子の正体を、確信をもって明らかにすることはできなかった。

そこで今回 Yang たちは、DNA マイクロアレイ技術

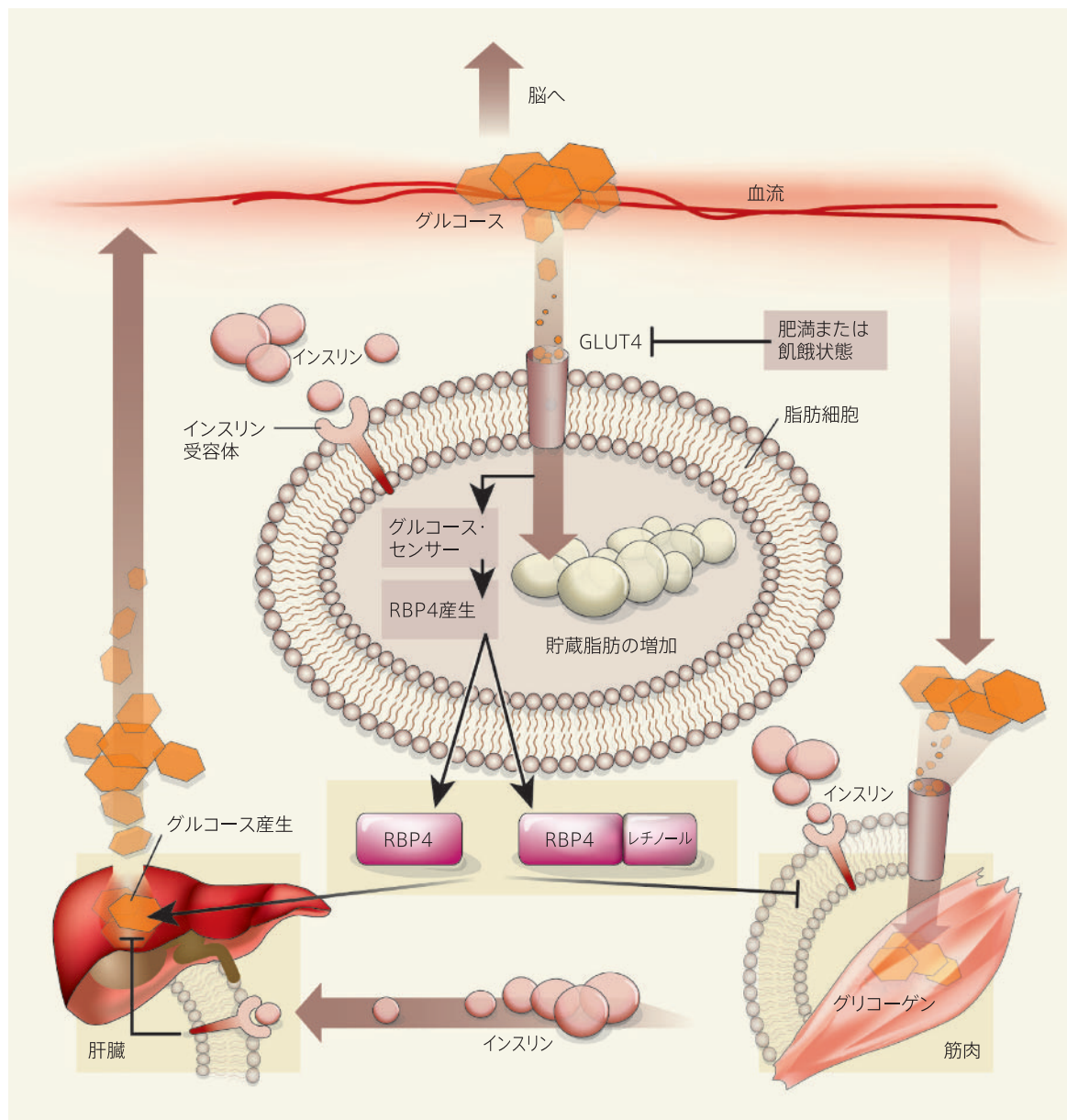


図1 グルコース代謝内のレチノール結合タンパク質4 (RBP4) 正常な人では、細胞膜にある受容体にインスリンが結合すると、GLUT4輸送体を介した筋細胞や脂肪細胞へのグルコース取りこみが促進される。肝臓ではインスリンが結合するとグルコース産生が抑制されて、それにより正常な血糖値が維持される。脂肪組織ではグルコースは貯蔵脂肪を合成するためのエネルギー源となり、貯蔵脂肪は体の主なエネルギー貯蔵庫となる。Yang たち²は、肥満動物の脂肪組織で起こる GLUT4 発現の減少に伴って、脂肪組織由来因子 RBP4 の発現と分泌が増進することを見つけた。この因子は、おそらくレチノール (ビタミン A) と協調して働き、筋肉ではインスリンのシグナル伝達を損なってグルコース取りこみを阻害し、肝臓ではインスリンが関与するグルコース産生抑制を妨げて、血糖値を上昇させる。

を使ってほかのアディポカイン類を探した。そして、RBP4 が分泌型のタンパク質であって、GLUT4 を過剰発現したマウスと GLUT4 を欠損したマウスの脂肪組織で相互的に制御されることを突きとめた。Yang たちは広範な裏づけによって、RBP4 が、脂肪組織における GLUT4 抑制とインスリン抵抗性の間をつなぐ隠れた連結部であり、インスリンの働きを広く仲介する中樞

因子でもあることを示している (図1)。肥満とインスリン抵抗性をもつ5つの独立のマウスモデルでは、血中の RBP4 量が上昇し、肥満のヒトでも同様である。GLUT4 を欠損したマウスでは、糖尿病治療薬であるロシグリタゾンで血中 RBP4 量が低下してインスリン感受性が正常化する。血中 RBP4 量を増加させると耐糖能異常を起こし、逆に、マウスで RBP4 遺伝子を欠失させ

るとインスリン感受性は高まる。最終的に Yang たちは、フェンレチニド (RBP4 排出量を増大させて血中 RBP4 量を低下させる合成レチノイド) をマウスに投与すると、高脂肪食の摂取で生じたインスリン抵抗性が改善されることを示した。

RBP4 がインスリンの働きに影響をおよぼすしくみは部分的に解明されている。RBP4 は筋肉で、酵素である PI-3 キナーゼの活性やインスリン受容体基質-1 のリン酸化を低減するので、どちらの作用もインスリンの働きが損なわれていることを示す明確なマーカーとなる。RBP4 が増大しても、肝臓の PI-3 キナーゼ活性は変化しないが、肝臓のグルコース産生量は、グルコース産生経路の重要酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) の発現増大と連動してはつきり増える。

RBP4 は従来、その名が示すようにレチノール (ビタミン A) の輸送体として知られてきた⁹。RBP4 とインスリンの働きとの結びつきに、レチノールの代謝や送達の変化がかかわっているかどうかは明らかでない。この方向の話として興味深いのは、PEPCK の発現がレチノイドによって促されるという事実だ。この作用には、RBP4 によるレチノール・リガンドの送達の増進がかかわっている可能性がある。しかし、Yang たち² は RBP4 が培養ラット細胞で PEPCK の発現やグルコースの産生を促進することも示した。これは、このペプチド (つまり RBP4) が直接作用することを意味するのかもしれないが、RBP4 に親和性の高い受容体はまだ何も見つかっていない。加えて、レチノールは RAR や RXR といった核内ホルモン受容体のリガンドを合成するための前駆体でもある¹⁰。RXR は、脂肪酸代謝に関与する遺伝子群の転写を制御する受容体ファミリー (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体) の相手役を果たす¹¹。したがって RBP4 は、筋肉もしくは肝臓内の脂肪酸代謝の制御不全 (これはインスリン抵抗性のよく知られた要素の 1 つ) を通じて糖尿病に関係しているのかもしれない¹²。

結局のところ、脂肪細胞の GLUT4-RBP4 機構は肥満や食べ過ぎに対応して進化したのだろうか。それとも、他の目的のために進化したのだろうか。おもしろいことに、食事をとらない (一晩の絶食など) とインスリン抵抗性が促され、脂肪組織での GLUT4 発現は激減する¹³。この GLUT4 制御状態に応答して RBP4 量が上昇するの

かどうかは、今のところわかっていない。しかしもし上昇するならば、GLUT4-RBP4 機構は、ひどい飢餓状態にあるときに末梢組織によるグルコース取りこみを制限して、グルコースを第一のエネルギー源とする脳のためにグルコースを節約するしくみとして進化したと考えてよさそうだ。対照的に肥満は早い段階で、脂肪細胞におけるインスリン抵抗性の発達をもたらした可能性がある。これによって GLUT4 の発現は飢餓状態の場合と同じように減少し、そのせいで脂肪細胞は肥満を飢餓状態だとすっかり勘ちがいしてしまうのだろう。とにかくはつきりしているのは、Yang たち² の今回の研究が、脂肪細胞とその分泌する因子類を「駒」にして、糖尿病や肥満の蔓延の核心部分に攻め寄せたということだ。 ■

デューク大学 (米)

Deborah M. Muoio & Christopher B. Newgard

1. Englgau, M. M. *et al. Ann. Intern. Med.* **140**, 945-950 (2004).
2. Yang, Q. *et al. Nature* **436**, 356-362 (2005).
3. Halaas, J. L. *et al. Science* **269**, 543-546 (1995).
4. Mora, S. & Pessin, J. E. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **18**, 345-356 (2002).
5. Kahn, B. B. *J. Nutr.* **124**, 1289S-1295S (1994).
6. Tozzo, E., Shepherd, P. R., Gnudi, L. & Kahn, B. B. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **268**, E956-E964 (1995).
7. Gnudi, L., Shepherd, P. R. & Kahn, B. B. *Proc. Nutr. Soc.* **55**, 191-199 (1996).
8. Abel, E. D. *et al. Nature* **409**, 729-733 (2001).
9. Quadro, L., Hamberger, L., Colantuoni, V., Gottesman, M. E. & Blaner, W. S. *Mol. Aspects Med.* **24**, 421-430 (2003).
10. Marill, J., Idres, N., Capron, C. C., Nguyen, E. & Chabot, G. G. *Curr. Drug Metab.* **4**, 1-10 (2003).
11. Ferre, P. *Diabetes* **53** (Suppl. 1), S43-S50 (2004).
12. McGarry, J. D. *Diabetes* **51**, 7-18 (2002).
13. Sivitz, W. I., Desautel, S. L., Kayano, T., Bell, G. I. & Pessin, J. E. *Nature* **340**, 72-74 (1989).