

糖尿病発症のかぎを握るアディポネクチンの受容体機能を解明！

門脇 孝

食生活の欧米化が進むなか、日本の糖尿病患者・予備群合わせた数は、1620万人にも達するといわれる。患者の多くは、肥満や遺伝的な素因が複雑に関与する2型糖尿病。門脇孝教授は、東京大学大学院医学研究科糖尿病・代謝内科において臨床に携わる一方で、肥満と糖尿病発症の関連についての研究を進めている。今回、そのかぎを握るアディポネクチンの受容体だと思われる2種のタンパク質を同定し、それらが確かに機能していることを明らかにした。この成果は*Nature Medicine*2007年3月号で発表された。

インスリン抵抗性との関連に着目

Nature Digest — なぜアディポネクチンに注目されたのでしょうか？

門脇 — 私は東大病院で糖尿病・代謝内科の医師として臨床を続け、一方で、糖尿病の原因究明を目標に研究も行ってきました。糖尿病は、日本でも世界でも増える一方ですが、その背景には肥満の増加があります。2000年ごろには、肥満に伴ってアディポネクチンの分泌量が減るという疫学的データが出ていました。一方、そのころの私は、インスリン抵抗性*¹改善薬のターゲットでもあるPPAR γ という因子に興味をもち、PPAR γ のヘテロ欠損マウスを作って解析を進めていました。このマウスはインスリン感受性が亢進しており、私たちはPPAR γ がエネルギー消費を向上させるレプチンというタンパク質の遺伝子を転写レベルで抑制していることを突き止めました。さらに、野生型マウスとPPAR γ ヘテロ欠損マウスの脂肪細胞内で発現している遺伝子をDNAチップによって網羅的に比べてみたところ、PPAR γ ヘテロ欠損マウスで発現が亢進している遺伝子があり、その中の1つがアディポネクチンの遺伝子であることがわかりました。こうしてアディポネクチンの上昇がインスリ

ン感受性の亢進と同時並行しておきていることを認識し、研究室で力を入れて研究するようになりました。

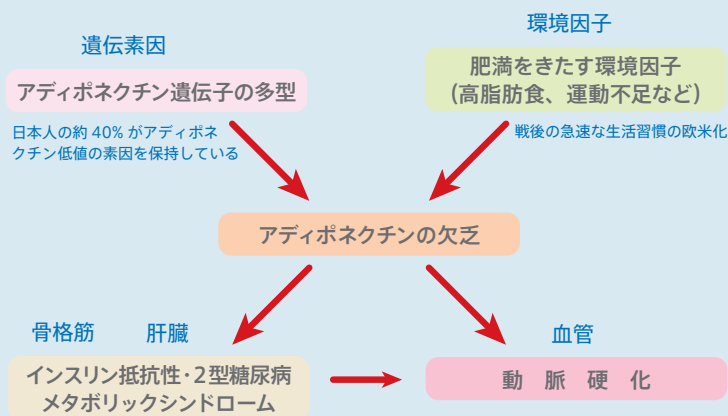
ND — アディポネクチンとはどのような物質ですか？

門脇 — 脂肪細胞からは「アディポカイン」と総称されるさまざまなホルモンやサイトカインが産生されていますが、アディポネクチンもその一種です。脂肪細胞から常に分泌されていますが、空腹時に分泌量が増え、食事をすると減って、次の空腹時に向けて再び増える傾向にあります。歴史的には、10年ほど前にアディポネクチン同定の論文が4つ発表されました。ただし、この時点ではどのような機能なのかは不明で、2001年の私たちの研究によって、肥満かつメタボリック症候群の病態を示すマウスでアディポネクチンの分泌量が減っており、アディポネクチンを遺伝子組み換え技術を用いて補給してやると、インスリン抵抗性が回復して病態も改善することがわかりました¹。同じころ、アメリカの2つの研究室からも独立に同様の成果を示した論文が出され、アディポネクチンがインスリン抵抗性を改善することで血糖値を下げる作用をもつ、糖代謝に極めて重要なホルモンであると認知されるようになりました。

ND — どのような分子メカニズムで血糖値を下げるのですか？

門脇 — 私たちはまず、脂肪細胞からアディポネクチンが分泌されると、肝臓と筋肉において2つの情報伝達経路が活性化されることを明らかにしました²。その1つは、細胞がストレスにさらされるなどしてエネルギーが枯渇するようになるときに、糖や脂肪を取り込んでATPを産生する「AMPキナーゼ系」で、もう1つは、肝臓や筋肉中の「脂肪の燃焼に関わる酵素の遺伝子」を調節している核内受容体（PPAR α ）を活性化する系です。これらの系が活性化されると、筋肉と肝臓において脂肪の燃焼が促進され、肝臓においては糖の新生が抑えられるようになります。結果として、糖代謝が促進され、血糖値を下げる機能を発揮するというわけです。また、患者さんとその兄弟224組に協力いただき、「アディポネクチン遺伝子のなかに一塩基多型（SNPs）があり、その部位がGG型の場合、GT型に比べて分泌量が3分の2に低下し、糖尿病に2倍なりやすくなること」も突き止めました。さらに、日本人の実に40%は、体質的にアディポネクチンが低いこともわかりました³。こうして、SNPsや肥

アディポネクチン仮説



遺伝的な素因と肥満をきたす環境因子が相互作用することで、アディポネクチンの低下が引き起こされ、インスリン抵抗性・2型糖尿病、メタボリックシンドロームの主要な原因になるとともに、動脈硬化の直接的な原因となる。



門脇 孝 (かどわき・たかし) / 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授。医学博士。1978年東京大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院などにて内科研修。東京大学第3内科糖尿病グループに所属。1986年から1990年まで米国国立衛生研究所 (NIH) 糖尿病部門に留学。2003年より現職。医学部附属病院副院長を兼任。

東京大学第3内科糖尿病グループにて春日雅人教授 (現神戸大学大学院医学系研究科糖尿病・消化器・腎臓内科教授、医学部附属病院院長) に師事。

インスリンシグナル伝達の研究を始める。留学中に、インスリン受容体遺伝子異常による糖尿病を同定。帰国後、発生物学的手法を用いたインスリン作用・インスリン分泌・2型糖尿病の分子機構研究を進め、1990年代の後半から脂肪細胞、特にPPAR γ やアディポネクチンに関する研究を開始。2001年、アディポネクチンのインスリン感受性亢進作用を発見、2003年アディポネクチン受容体を同定。現在、糖尿病・メタボリックシンドロームの成因に関する基礎研究と診断法・治療法開発のトランスレーショナル・リサーチを進めている。

満によって分泌量が低下すると、インスリン抵抗性と関連する疾患 (メタボリックシンドローム、糖尿病など) や、心筋梗塞などの動脈硬化性の疾患、脂肪肝が発症しやすくなるのです (アディポネクチンには抗炎症効果もあることがわかってきた)。さらに、アディポネクチンががん細胞のアポトーシスを促進させる機能をもつこともわかり、肥満や糖尿病患者に肝臓がん、子宮体がん、乳がん、大腸がんが多い理由にアディポネクチンの減少が関与していると考えられるようになってきました。

力業での解析が功を奏することに

ND — アディポネクチンの受容体については、どのように研究を進められたのでしょうか？

門脇 — 私たちはアディポネクチンを蛍光標識し、アディポネクチン受容体を発現する細胞をFACSとよばれる手法を用いて単離しようと試みました。アディポネクチンはさまざまな受容体と非特異的に結合してしまうので試行錯誤しましたが、結合が特異的なものだけを拾う工夫をし、幸いにも、世界で初めて2種の受容体を同定することができました。その解析の結果、アディポネクチン受容体タンパク質は「細胞膜に7回貫通しているタイプの受容体で、Gタンパク質共役型受容体^{*2}とよく似ているが、細胞膜中のタンパク質の向きが、それまでに知られていたGタンパク質とはまったく逆の新規の受容体ファミリーである」ということがわかりました。そのため、多数存在するGタンパク質を念頭にハイスループットで探索していた世界中の研究者はアディポネクチン受容体を見つけ出すことができず、力業で解析を進めていた私たちが、世界で初めて受容体を同定する幸運を手にしたのです⁴。

ND — 具体的に、どのような受容体だったのでしょうか？

門脇 — siRNAを用いて受容体数を減らすとアディポネクチンの結合がどう変化するか、また、PPAR α の活性がどう変化するかを検討したところ、「2種のアディポネクチン受容体のうちの1つ (1型受容体) は短いタイプのアディポネクチンと強く結合し、かつ、長いタイプのアディポネクチンとも結合すること」「もう1つ (2型受容体) は長いタイプのアディポネクチンと結合すること」がわかりました。結合後は、アディポネクチンのシグナルが細胞内に伝わり、AMPキナーゼやPPAR α の系を活性化していました。また、同定した受容体タンパク質が確かにアディポネクチン受容体として機能していることを示すために、2種の受容体の遺伝子がともに欠損しているダブルノックアウトマウスを作

製し、このようなマウスではアディポネクチンが細胞に結合せず、機能を果たせないことも示しました⁵。

ND — 今回の成果は、医療にどのように応用可能でしょうか？

門脇 — アディポネクチンは進化的に古く保存されているタンパク質で、植物にも似た構造と機能をもつペプチド (オスモチン) が存在することがわかってきています。私たちは、オスモチンがアディポネクチン受容体に結合することで、アディポネクチンと同様・同レベルの機能を発揮することを突き止めており、JSTのプロジェクトとして、野菜や果物に含まれる「アディポネクチン受容体のアゴニスト」や「アディポネクチン受容体の数を増やす因子」を網羅的に探索しつつあります。実際に見つかれば、野菜や果物、あるいはそこから抽出した成分を摂取することで糖尿病を抑えられる可能性が出てくるでしょう。一方で私たちは、アディポネクチンが脳脊髄液中にも存在し、食欲を増進する作用をもつことも明らかにしつつあります。おそらく、アディポネクチンは人類が長い間さらされた飢餓時代に対応するホルモンだったのでしょう。中枢では食欲を増進させて脂肪を蓄積するようにはたらし、末梢では脂肪を燃焼させて当座の飢餓を回避していると思われます。創薬という点では、末梢においてアゴニストを抗糖尿病薬として使い、中枢ではアンタゴニストを抗肥満薬として使うことが理想ですが、使い分けができるようになるかどうかはかぎだといえるでしょう。私自身は、臨床の医師ならでのスタンスをもちつつ基礎研究も続けることで、アディポネクチンの生理的機能や構造、病態における影響、シグナル伝達の全貌を解明したいと考えています。そのうえで、治療や創薬に結びつくような研究ができるとよいと思っています。

ND — ありがとうございます。

聞き手は西村尚子 (サイエンスライター)。

*1 インスリン抵抗性
同じ量のインスリンが分泌されているにもかかわらず、その機能が発揮されにくく、正常な場合よりも血糖値が下がりにくくなる状態で、糖尿病の本態の1つとされる。逆に、インスリンが働き過ぎる状態のことを「インスリン感受性が亢進」と表現する。

*2 Gタンパク質共役型受容体
細胞膜に7回貫通し、C末端が細胞内に向いている受容体の総称。リガンドと結合することで、膜電位の変化、細胞内へのカルシウムイオンの流入や各種シグナルの伝達などを引き起こすことが知られている。

1. Yamauchi T. et al, *Nature Medicine* 7,941-946(2001)
2. Yamauchi T. et al, *Nature Medicine* 8,1288-1295(2002)
3. Hara K. et al, *Diabetes* 51, 536-540(2002)
4. Yamauchi T. et al, *Nature* 423, 762-769(2003)
5. Yamauchi T. et al, *Nature Medicine* 13-3,332-339(2007)