

【研究紹介】

3 大栄養素の代謝経路間クロストークによる
エネルギー恒常性維持とその破綻

Crosstalk among nutrient metabolism pathways to keep energy homeostasis and its disruption

金沢大学医薬保健研究域 医学系 包括的代謝学
篁 俊 成

はじめに

私たち日本人では、肥満の程度は軽度だが、糖尿病の有病率は増大し続けている。近年、脂肪組織にエネルギーを貯めこむことが十分にできないことがかえって全身の代謝異常を増大させてしまう病態、そしてその病態の一部に脂肪組織以外の臓器への脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が寄与することが注目されている。

1. 臓器の脂肪化と臓器特異的インスリン抵抗性

著者らは、インスリン標的臓器である肝臓・骨格筋・脂肪組織それぞれの脂肪量と臓器特異的インスリン抵抗性を、ヒトで精密かつ安全に定量する系を確立し、両者の関連を検討した¹⁾。核磁気共鳴スペクトロスコピーで肝臓と骨格筋の細胞内脂肪化を、生体電気インピーダンス法で脂肪組織量を測定した。安定同位体標識グルコースを組み合わせた高インスリン血症下正常血糖クランプ検査から算出した糖産生とそのインスリンによる抑制から肝臓インスリン抵抗性を、末梢へのインスリン依存的糖取り込みを指標に骨格筋インスリン抵抗性を、中性脂肪分解による遊離脂肪酸生成のインスリンによる抑制を指標に脂肪組織のインスリン抵抗性をそれぞれ測定した。その結果、従来の概念と異なりヒトでは骨格筋細胞内の脂肪量は、骨格筋、肝臓、脂肪組織、いずれの臓器のインスリン抵抗性とも関連しなかった。また、体脂肪量は脂肪組織のインスリン抵抗性と関連しなかった。一方、肝細胞内の脂肪蓄積は、BMIと独立して、肝糖産生および骨格筋のインスリン抵抗性と相関した(図1)¹⁾。以上の結果は、肝臓の脂肪化が、肝臓だけではなく全身のインスリン抵抗性増大に中心的な役割を果たすこと、そのメカニズムに肝臓と骨格筋を結ぶネットワークが存在することを示唆する(図1)。

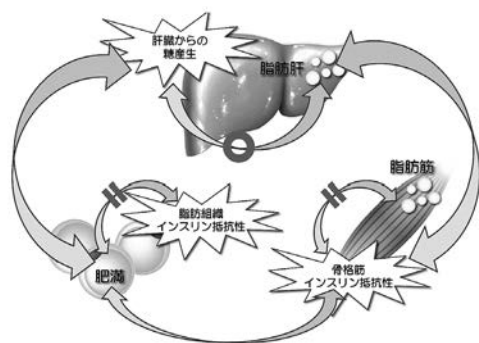


図1. ヒト臓器特異的な脂肪蓄積とインスリン抵抗性の相互関連
ヒト肝臓の脂肪化は、肝糖産生亢進、および骨格筋インスリン抵抗性と関連する。一方、予想に反して、骨格筋と脂肪組織への脂肪蓄積は、自身のインスリン抵抗性と関連しない。(文献(1)より改変)

2. Toxic Lipidsのパラドックス

肝臓におけるインスリン作用は肝糖産生抑制と脂肪酸合成促進である。肥満2型糖尿病の肝臓では、肝糖産生と脂質合成がともに亢進しており、インスリン作用の観点からは糖質代謝への作用は抵抗性、脂質代謝への作用は感受性に傾いている、いわゆる「選択的インスリン抵抗性」を呈するかのようである。しかしながら、糖質代謝と脂質代謝はインスリンによってのみ制御されているわけではない。著者らは飽和脂肪酸パルミチン酸²⁾あるいはコレステロール³⁾がToxic Lipidsとして、ミトコンドリア由来活性酸素種(ROS)を介して肝臓に炎症とインスリン抵抗性をもたらすことを実験的に示した。このようなToxic Lipidsが肝臓を脂肪化させながらインスリン抵抗性をもたらす選択的インスリン抵抗性の表現型を導く可能性をヒトで検証した。

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)患者の肝生検サンプルから脂肪酸を抽出、加水分解し、ガスクロマトグラフィーで様々な鎖長と飽和度の脂肪酸含量を定量した。肝臓に蓄積する脂肪酸組成をと臨床像の関連を検討したところ、肝脂肪化および全身のインスリン抵抗性が高まるほど、ステアリン酸(C18:0)/パルミチン酸(C16:0)比が低下し、オレイン酸(C18:1n9)/ステアリン酸(C18:0)比が上昇した⁴⁾。ヒトでのこの観察はin vitroで確認したパルミチン酸が肝細胞レベルでインスリン抵抗性を高める知見²⁾と合致する。肝細胞内の遊離脂肪酸のみの組成を検討することが今後の課題である。

ヒトのNAFLDの成因へのコレステロールの寄与を検証する目的で、コレステロール吸収阻害薬エゼチミブのランダム化比較試験を行った⁵⁾。6ヶ月間のエゼチミブ内服は、①LDLコレステロールとコレステロール吸収マーカーを低下させ、コレステロール合成マーカーを高めた。②肝酵素に有意な作用はなく、組織学的には肝脂肪化と炎症を変えことなく肝線維化を有意に軽減した。③HbA1c、グリコアルブミン、インスリン抵抗性指標を、対照群に比して有意に高めた。④肝組織中の脂肪酸含量を協調的に高めた。⑤肝臓の遺伝子発現を解析したところ、筋線維芽細胞分化に関わる遺伝子群およびCTP-1をはじめとする脂肪酸分解系の遺伝子発現を減弱させ、炎症関連、SREBP-2の下流のステロール合成系の遺伝子発現を高めた(図2)。以上の結果から推測すると、エゼチミブによるコレステロール吸収阻害は、星細胞へのコレステロール蓄積を抑制することで直接活性化を抑え、肝線維化を改善する。一方、肝臓内の脂肪酸分解を抑制し、インスリン抵抗性を高めることで耐糖能を悪化させ、その機序の一部にSREBP-2遺伝子のイントロンに由来するマイクロRNA33によるCPT-1とIRS-2の発現抑

制が関与する可能性を考える(図2)⁵⁾。エゼチミブ同様にSREBP-2を活性化するスタチンでも一部の症例で耐糖能の低下が観察されており、その機序に共通の機構が関与する可能性がある。この経路は、脂質代謝と糖質代謝が互いにクロストークしてエネルギー代謝全体の恒常性を維持する機構として働いているものと思われ、今後、糖尿病治療に際して留意する必要がある。

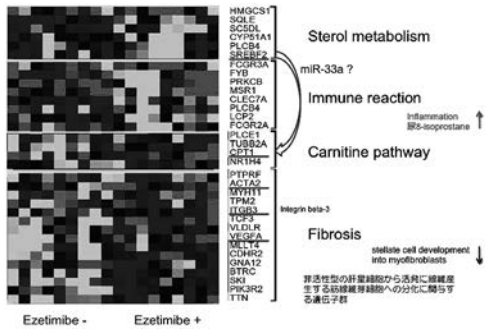


図2. エゼチミブ治療前後に肝臓で発現変動する遺伝子
6ヶ月間のエゼチミブ治療により、非活性型の肝星細胞から発生に線維産生する筋線維芽細胞への分化に関与するFibrosis 遺伝子群が協調的に発現減弱させることで、肝線維化を軽減した可能性がある。炎症関連遺伝子群はむしろ発現亢進した。エゼチミブ治療は、肝でのSREBP-2遺伝子由来するmiR-33aを介して、脂肪酸酸化の律速段階酵素CPT1遺伝子の発現を減弱させ、管内脂肪酸含量を高めた可能性がある。(文献(5)より改変)

3. たんぱく質分解障害による糖・脂質代謝異常

肥満状態では、肝臓と脂肪組織に小胞体ストレスが生じることが報告されて以来、インスリン抵抗性の形成機序として注目されてきた。しかしながら肥満がいかに小胞体ストレスを惹起するのかが不明であった。著者らは、肥満症を伴う2型糖尿病患者の肝臓で選択的タンパク質分解系を担うプロテアソームを構成する遺伝子群が協調的に発現亢進することを観察し⁶⁾、その意義を研究した⁷⁾。その結果、高脂肪食、肥満状態の肝臓では、まずプロテアソーム機能不全が生じ、小胞体ストレスからJNKが活性化しインスリン抵抗性が惹起される(図3)⁷⁾。さらに、肥満状態でもう一つのタンパク分解系であり、一部ユビキチン化タンパク質の分解も担うオートファジーもまた減弱し⁸⁾、プロテアソーム機能障害と相まってさらなる小胞体ストレス、インスリン抵抗性をもたらされると推測する。さらに、肥満によるプロテアソーム機能障害下では、肝糖新生を担う転写因子FoxO1および脂質合成を担う転写因子SREBP-1cがプロテアソームによる分解から逃れて活性化し、各々インスリン抵抗性と独立して、肝糖産生亢進と脂肪肝を惹起する(図3)⁷⁾。このようなインスリンシグナルと独立した肝糖産生と脂肪酸合成の亢進もまた、2型糖尿病患者の肝臓における肝糖産生抑制不全と脂肪酸合成亢進が共存する「選択的インスリン抵抗性のように見える病態」を形成している可能性がある。これらの知見は、糖質、タンパク質、脂質、各代謝経路は、タンパク質分解系や小胞体ストレス応答を介して互いにクロストークしており、栄養バランス破綻の結果、インスリン抵抗性、糖産生亢進、脂肪肝がもたらされることを示唆する⁸⁾。

おわりに

過栄養という外的負荷にตอบสนองして、肝臓内では代謝リモデリングが惹起され、本来エネルギー代謝の恒常性を維持しようとするが、過剰応答による破綻の結果、イン

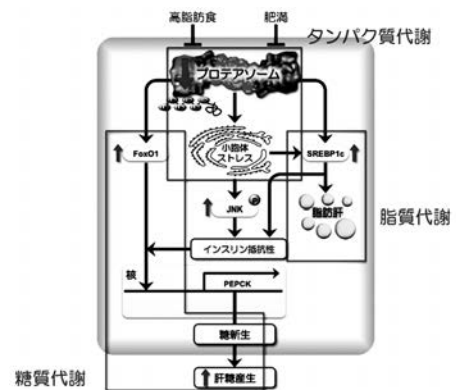


図3. 肥満状態の肝臓におけるプロテアソーム機能異常と糖質・蛋白質・脂質代謝間のクロストーク
肥満状態では、プロテアソーム機能異常が小胞体ストレス応答としてJNKを活性化し、肝インスリン抵抗性を惹起する。プロテアソーム異常異常はインスリン抵抗性と独立してFoxO1とSREBP-1cを活性化し、それぞれ肝糖産生亢進と脂肪肝をもたらす。(文献(7)より改変)

スリン抵抗性、肝糖産生亢進、脂肪肝がもたらされる。さらに、過栄養状態で過剰に産生されるヘパトカインの制御がインスリン抵抗性、糖尿病血管合併症、運動療法抵抗性の治療標的となる可能性がある⁹⁾。健全な肝臓代謝リモデリングを維持する栄養バランスのあり方を明らかにする研究が求められる。

文 献

- 1) Kato K, Takamura T, Takeshita Y, Ryu Y, Misu H, Ota T, et al. Ectopic fat accumulation and distant organ-specific insulin resistance in Japanese people with nonalcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2014; 9(3): e92170.
- 2) Nakamura S, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Misu H, Noda H, et al. Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. The Journal of biological chemistry. 2009 May 29; 284(22): 14809-18.
- 3) Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, Misu H, Ota T, Ando H, et al. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. Hepatology. 2007 Nov;46(5): 1392-403.
- 4) Yamada K, Mizukoshi E, Sunagozaka H, Arai K, Yamashita T, Takeshita Y, et al. Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015 Feb; 35(2): 582-90.
- 5) Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2014 May; 57(5): 878-90.
- 6) Takamura T, Misu H, Matsuzawa-Nagata N, Sakurai M, Ota T, Shimizu A, et al. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. Obesity (Silver Spring). 2008 Dec; 16(12): 2601-9.
- 7) Otda T, Takamura T, Misu H, Ota T, Murata S, Hayashi H, et al. Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. Diabetes. 2013 Mar; 62(3): 811-24.
- 8) Takamura T. Remodeling of nutrient homeostasis by unfolded protein response. Diabetes. 2014 Mar; 63(3): 841-3.
- 9) Takamura T, Misu H, Ota T, Kaneko S. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: lessons from type 2 diabetic liver. Endocr J. 2012; 59(9): 745-63.