

## 中枢神経インスリン作用による肝糖代謝制御

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井上, 啓 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/36433">http://hdl.handle.net/2297/36433</a>

## 【研究紹介】

## 中枢神経インスリン作用による肝糖代謝制御

## Regulation of hepatic glucose metabolism by brain insulin action

金沢大学大学院医学系研究科環境医科学専攻代謝生理学  
(医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディシン研究センター生体統御学部門)

井 上 啓

## はじめに

中枢神経, 特に視床下部は, 個体エネルギー代謝の恒常性維持に重要な役割を果たしている。

食事摂取などの変化に伴い, 種々のホルモンや代謝物などのエネルギーバランスを反映する刺激が末梢組織から中枢神経へ向けて送られ, 中枢神経から末梢組織へ食事摂取や熱産生の調節などのエネルギー代謝制御に関わる指令が伝達される。肝臓・骨格筋・脂肪組織に作用し強力な糖代謝恒常性維持作用を発揮するインスリンも, 中枢神経に作用し個体エネルギー代謝を調節することが知られている。実際に, 中枢神経インスリン作用は, 食事摂取や熱産生といった個体エネルギー代謝調節のみならず, 糖代謝制御にまで及ぶことが明らかにされている。すなわち, インスリンは, 末梢臓器における直接的制御と, 中枢神経を介した間接的制御の両者を介して, 個体エネルギー代謝を制御していることを意味している。我々の研究室では, 個体エネルギー代謝制御の理解を深め, 糖脂質異常に対する新たなアプローチを見出すために, 中枢神経インスリン作用の分子メカニズムの解明と応用に取り組んでいる。

## 中枢神経インスリン作用と個体エネルギー代謝

中枢神経インスリン作用は, 摂食調節に重要な役割を果たしている。ラットやオナガザルを用いた検討では, 脳室内へのインスリン投与により食事摂取量と体重が減少することが報告されている<sup>1,2)</sup>。このような中枢神経インスリン作用の破綻モデルとして, 中枢神経特異的インスリン受容体欠損マウス (NIRKOマウス) を挙げることができる<sup>3)</sup>。NIRKOマウスは, 雌において有意な摂食量の増加を呈し, 雌雄ともに, 脂肪組織量と体重の増加, さらにインスリン抵抗性を引き起こす<sup>3)</sup>。インスリンは, 受容体に結合するとphosphoinositide-3-kinase (PI3-K) シグナル経路およびmitogen-activated protein kinase/extracellular-regulated kinase (MAPK) シグナル系を活性化することにより細胞内に情報を伝達する。脳室内への阻害剤投与による検討から, 中枢神経インスリン作用による摂食抑制には, 視床下部におけるPI3-Kシグナル経路が重要であることが指摘されている。

インスリンは, 中枢神経作用により, 交感神経の活性調節を介して, 食事摂取による熱産生を増加させる。中枢神経インスリン作用による交感神経活性には, 視床下

部におけるPI-3KとMAPKの関与が指摘されているが, 特にマウスにおける熱産生の主要臓器である褐色脂肪細胞への交感神経活性調節には, 視床下部MAPKの活性化が重要である可能性が報告されている。このように, インスリンは, 中枢神経を介した作用により, 食事摂取・熱産生を調節し, 個体エネルギー代謝の恒常性維持に重要な役割を果たしていると言える。

## 糖代謝を制御する中枢神経インスリン作用

近年, 中枢神経インスリン作用が, 個体エネルギー調節のみならず, 個体糖代謝制御にも一定の役割を果たすことが指摘されている。ラット脳室内へのインスリン投与により緩やかに血糖値が減少し, 一方で, 視床下部弓状核におけるインスリン受容体ノックダウンラットではインスリン抵抗性を発症する<sup>4)</sup>。この弓状核インスリン受容体ノックダウンにおけるインスリン抵抗性は, 肝臓における糖産生抑制の障害, すなわち肝糖産生の増加に起因している<sup>4)</sup>。実際に, 我々も, NIRKOマウスでは肝糖産生が増加し, 脳室内インスリン投与によって, 肝糖産生が抑制されることを見出している<sup>5)</sup>。中枢神経インスリン作用は, 迷走神経を介して, 肝糖産生を制御している<sup>6)</sup>。迷走神経は食道を伴走して下降し, 横隔膜直下で肝枝を分枝するが, この迷走神経肝枝を切除すると, 脳室内インスリン投与による肝糖産生抑制が減弱することが報告されている<sup>6)</sup>。

中枢神経インスリン作用による糖代謝調節には, 視床下部弓状核におけるPI-3Kシグナル経路が重要な役割を果たしている。ラット脳室内へのPI3-K阻害薬の投与による中枢神経インスリン作用阻害に伴い, インスリン依存性の血糖降下反応が減弱し, 肝糖産生が増加する<sup>7)</sup>。また, PI3-Kにより活性化されるAktの恒常的活性型変異体を, アデノウイルスベクターを用いて, 弓状核に過剰発現させることにより, 食事摂取量に変化を来すことなく, インスリンによる血糖降下反応が増強する<sup>7)</sup>。これらの結果は, 中枢神経, 特に視床下部弓状核におけるPI-3Kシグナル経路の活性化により肝糖産生が抑制され, インスリンによる血糖降下作用に一定の役割を果たしていることを示唆している。

## 中枢神経インスリン作用による肝糖産生制御のメカニズム

肝糖産生はグリコーゲンの分解と糖新生から成るが, 中枢神経インスリン作用による肝糖産生抑制は, 主に糖新生

の減少に起因している。肝糖新生は、phosphoenolpyruvate carboxykinaseやglucose-6-phosphataseといった、いわゆる肝糖新生系酵素の遺伝子発現調節によって制御されている。インスリンは、肝糖新生を抑制するが、実際に、肝糖新生系酵素の遺伝子発現を減少させる。インスリンは肝細胞に直接作用し、転写因子であるcyclic-AMP Response Element Binding Protein (CREB) やFoxO1の活性を阻害することにより、肝糖新生系酵素の遺伝子発現を減少させる。中枢神経インスリン作用は、CREBやFoxO1の活性抑制とは異なり、肝臓において転写因子STAT3を活性化することにより、肝糖産生を抑制する<sup>9)</sup>。STAT3は、IL-6などに活性化される転写因子であり、活性化に伴い肝糖新生系酵素の遺伝子発現を抑制する<sup>9)</sup>。実際に、肝臓特異的なSTAT3欠損は、肝糖新生系酵素遺伝子発現の増加とともにインスリン抵抗性を呈し、高脂肪食負荷に伴い耐糖能異常を発症する<sup>9)</sup>。脳室内へのインスリン投与により、肝臓でSTAT3が活性化され、迷走神経肝枝を切除・またはクッパー細胞除去により、この肝臓STAT3活性化が減弱する。すなわち、インスリンは、中枢神経インスリン受容体に作用し、迷走神経を介し、肝臓クッパー細胞からのIL-6分泌を増強し、肝臓においてSTAT3を活性化するというメカニズムを示唆している。

#### 中枢神経インスリン作用による肝糖産生制御と2型糖尿病

肥満・2型糖尿病において肝糖新生が亢進していることが知られている。では、肥満・インスリン抵抗性状態において、中枢神経インスリン作用による肝糖新生抑制作用はどのような役割をはたしているのか？ラットを用いた検討において、末梢血中インスリン値を高値に維持しても、おそらくは輸送メカニズムの飽和に伴い、中枢神経インスリン作用は十分には増加しない<sup>9)</sup>。すなわち、インスリン抵抗性に伴い血中インスリン値が上昇しても、中枢神経へのインスリン作用は十分に増強しないという可能性が示唆される。また、肥満を誘導する高脂肪食摂取は、ごく短期間の摂取でも視床下部S6 kinaseを活性化し、インスリンシグナル伝達を抑制する。さらにレプチン受容体欠損肥満db/dbマウスを用いた検討では、中枢神経インスリン作用のエフェクターである肝臓STAT3の活性化が、肥満インスリン抵抗性状態に伴う小胞体ストレスにより阻害される<sup>10)</sup>。これらの知見は、肥満・インスリン抵抗性状態において、中枢神経インスリン作用による肝糖産生抑制が障害されている可能性を示している。肥満・2型糖尿病における肝糖新生の増加は、肝臓インスリンシグナル伝達障害による肝糖産生抑制障害や、高血糖に伴うCREB活性の増加による肝糖新生系酵素発現亢進に起因するが、中枢神経インスリン作用による肝糖新生の抑制障害も一定の役割を果たしている可能性が考えられる。

#### 終わりに

中枢神経インスリン作用は、摂食・エネルギー代謝のみならず、肝糖産生を介して個体糖代謝をも制御している。肝糖産生は個体糖代謝の要であり、肝糖産生を亢進

させると個体レベルでの耐糖能異常が起こることが知られている。インスリン以外にも、レプチンなど様々なホルモンが中枢神経に作用し、肝臓の糖代謝を制御することが明らかにされつつある。また、このような個体エネルギー代謝の恒常性維持における中枢神経と肝臓とのクロストークの障害が、肥満・2型糖尿病の病態と密接に関与する可能性が指摘されている。このような中枢神経・肝臓クロストークの分子メカニズムの解明を進めることにより、肥満・2型糖尿病の病理理解を深め、新規な治療法の開発へと繋がるものと考えている。

#### 文 献

- 1) Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D, Jr.: Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 282: 503-505, 1979
- 2) Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, Conarello SL, Salituro GM, Guan XM, Liu K, Woods SC, Zhang BB: Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 8: 179-183, 2002
- 3) Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR: Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289: 2122-2125, 2000
- 4) Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L: Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci* 5: 566-572, 2002
- 5) Inoue H, Ogawa W, Asakawa A, Okamoto Y, Nishizawa A, Matsumoto M, Teshigawara K, Matsuki Y, Watanabe E, Hiramatsu R, Notohara K, Katayose K, Okamura H, Kahn CR, Noda T, Takeda K, Akira S, Inui A, Kasuga M: Role of hepatic STAT3 in brain-insulin action on hepatic glucose production. *Cell Metab* 3: 267-275, 2006
- 6) Pocai A, Lam TK, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Rossetti L: Hypothalamic K (ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 434: 1026-1031, 2005
- 7) Gelling RW, Morton GJ, Morrison CD, Niswender KD, Myers MG, Jr., Rhodes CJ, Schwartz MW: Insulin action in the brain contributes to glucose lowering during insulin treatment of diabetes. *Cell Metab* 3: 67-73, 2006
- 8) Inoue H, Ogawa W, Ozaki M, Haga S, Matsumoto M, Furukawa K, Hashimoto N, Kido Y, Mori T, Sakaue H, Teshigawara K, Jin S, Iguchi H, Hiramatsu R, LeRoith D, Takeda K, Akira S, Kasuga M: Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and carbohydrate metabolism in vivo. *Nat Med* 10: 168-174, 2004
- 9) Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D, Jr.: Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 13: 387-414, 1992
- 10) Kimura K, Ymada T, Matsumoto M, Kido Y, Hosooka T, Asahara S, Matsuda T, Ota T, Watanabe H, Sai Y, Miyamoto K, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H: Endoplasmic Reticulum Stress Inhibits STAT3-Dependent Suppression of Hepatic Gluconeogenesis via Dephosphorylation and Deacetylation. *Diabetes* 61: 61-73, 2012