

糖尿病や脂肪肝の原因に関わる経路を解明

神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門の小川渉教授、先進代謝疾患治療開発学部門の細岡哲也特命准教授らの研究グループは、糖尿病や脂肪肝の重症型である非アルコール性脂肪性肝炎の原因に関わる経路を世界で初めて明らかにしました。

今回の研究では、脂肪細胞でインスリンが働きにくくなると、FoxO1 というタンパクの働きを通じて、全身の臓器に影響が及び、糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎の原因となることが解明されました。この経路に作用する薬剤を開発できれば、糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎の治療薬になることが期待されます。

研究の内容

インスリンは代謝を整える重要なホルモンであり、インスリンが効きにくくなると、様々な病気が起こると考えられています。小川教授らは、インスリンの働きを伝えるタンパクである PDK1 を脂肪細胞だけでなくしたマウスを作ったところ、そのマウスは脂肪細胞のみならず、全身でインスリンが効きにくくなり、糖尿病と非アルコール性脂肪性肝炎を起こすことを発見しました。

インスリンは、PDK1 の働きを介して、FoxO1 というタンパクの働きを抑えることが知られています。そこで、脂肪細胞で PDK1 に加えて FoxO1 もなくしたマウスを作ったところ、このマウスは糖尿病も非アルコール性脂肪性肝炎も全く起こりませんでした。このことは、通常、インスリンは PDK1 の働きを通じて FoxO1 を抑制していますが、脂肪細胞でインスリンが効きにくくなると FoxO1 が暴走（過剰に活性化）し、全身でインスリンが効きにくくなり、糖尿病と非アルコール性脂肪性肝炎が起こることを示しています（図 1）。

図 1 FoxO1 が暴走し、糖尿病と非アルコール性脂肪性肝炎が起こる

脂肪細胞の FoxO1 の暴走が、どのようなメカニズムで他の臓器に異常を起こすのかを調べた結果、FoxO1 が 5 リポキシゲナーゼというタンパクを増やすことがわかりました（図 2）。5 リポキシゲナーゼは炎症を引き起こす物質であるロイコトリエン B4 を作り出すタンパクです。PDK1 を脂肪細胞だけでなくしたマウスで、ロイコトリエン B4 の働きを抑えると、糖尿病が改善することがわかりました。これは、FoxO1 の暴走による異常の少なくとも

も一部はロイコトリエン B4 の働きによって起こることを示します。また小川教授らは、このような FoxO1 の暴走（過剰な活性化）や 5 リポキシゲナーゼの増加は、脂肪の多い餌を食べさせて肥満したマウスの脂肪組織でも起こっていることも明らかにしています。

今回の研究により、脂肪細胞でインスリンが効きにくくなると、FoxO1 の暴走が起こり、糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎が発症すること、そして、そのメカニズムにはロイコトリエン B4 という炎症を引き起こす物質が関わっていることがわかりました。脂肪細胞の機能の障害が非アルコール性脂肪性肝炎を起こすことはもとより、インスリンが炎症物質であるロイコトリエン B4 の産生を調節することも、これまでに想定されていなかった新発見です。

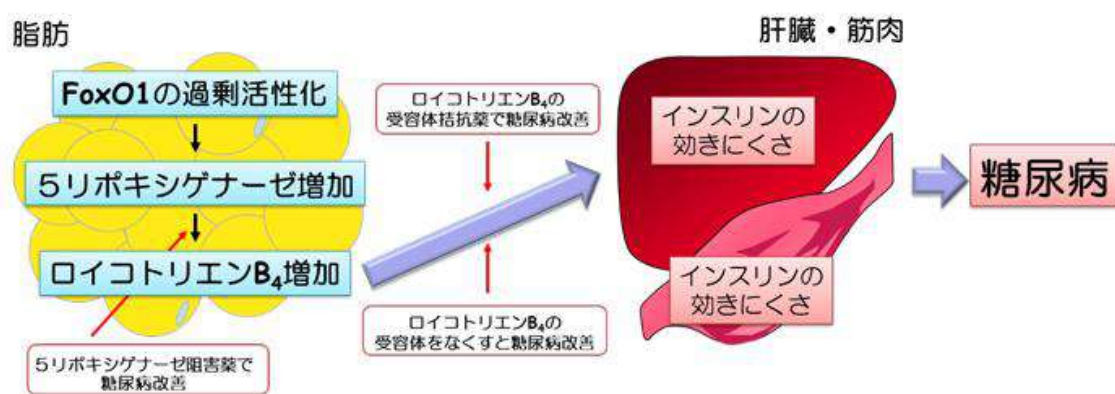


図2 FoxO1 が 5 リポキシゲナーゼを増やす

論文情報

論文タイトル： The PDK1-FoxO1 signaling in adipocytes controls systemic insulin sensitivity through the 5-lipoxygenase- leukotriene B4 axis

雑誌： Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA

日本語原文

https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2020_05_05_01.html