

[PRESS RELEASE]

2011年2月28日

東京大学大学院医学系研究科

東京大学医学部附属病院

## **筋肉における新しい糖取り込み調節機構の解明**

—肥満に伴う2型糖尿病の病態解明と治療への応用—

我が国では、食事の欧米化や運動不足によりメタボリックシンドロームや2型糖尿病が急増しています。筋肉は人において最大の糖取り込み臓器であり、糖取り込みに障害があると血液中のブドウ糖濃度（血糖値）の調節に影響を及ぼします。そのため、メタボリックシンドロームや2型糖尿病で認められる筋肉の糖取り込み障害の克服は、大きな課題の1つとなっています。今回、東京大学大学院医学系研究科／医学部附属病院 糖尿病・代謝内科の門脇 孝教授、窪田直人特任准教授と窪田哲也研究員（独立行政法人国立健康・栄養研究所）のグループは、肥満では血管内皮細胞のインスリン作用（用語解説1）が減弱するために、糖取り込みを促進するインスリンの筋肉への移行が低下し、糖取り込みが障害されていることを発見しました。さらに、この血管内皮細胞のインスリン作用を正常化することにより、筋肉へのインスリン移行や糖取り込みが改善することを明らかにしました（Cell Metabolism 誌 3月2日号に掲載予定）。この発見により、肥満に伴う筋肉の糖取り込み障害のメカニズムが明らかとなり、新しいコンセプトに基づく2型糖尿病治療法の開発につながるものと考えられます。

### **【発表者】**

東京大学大学院医学系研究科／医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

教授 門脇 孝

特任准教授 窪田 直人 （「システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点」）

研究員 窪田 哲也 （独立行政法人国立健康・栄養研究所 臨床栄養プログラム  
栄養療法プロジェクトリーダー）

### **【研究の背景】**

我が国では、食事の欧米化や運動不足によりメタボリックシンドロームや2型糖尿病が急増しています。この背景として、肥満によって引き起こされるインスリン抵抗性（インスリンが効きにくい状態）の増大があると考えられています。インスリンは、人において糖取

り込みを促進して血糖値を下げる作用を有する唯一のホルモンです。肥満になると、なぜ人において最大の糖取り込み臓器である筋肉で、インスリンによる糖取り込みが障害されるのか、そのメカニズムを解明することは、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の予防や治療において非常に重要な課題です。インスリンが筋肉に作用して糖の取り込みを促進するためには、まず、血液中のインスリンが毛細血管の血管内皮細胞を通過して、筋肉へ正常に移行することが重要です。しかしながら、それがどのように調節されているのか、そのメカニズムはこれまで不明でした。

### 【研究の内容】

我々はこの分子メカニズムを解明するために、血管内皮細胞のインスリンシグナルにおいて重要な役割を果たしているインスリン受容体基質(IRS)2 (文献 1, 2)に着目しました。インスリンが分泌されるとインスリン受容体基質が活性化され、下流にそのシグナルを伝達します。本研究では、まず、IRS2 を血管内皮細胞でのみ欠損させたマウスを作製しました。このマウスの血管内皮細胞では、血管拡張に重要な血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS) (用語解説 2) のインスリンによる活性化が低下しており、インスリンによる筋肉の糖取り込みの低下が認められました。なぜ糖取り込みが低下しているのか、その原因を検討していたところ、筋肉に分布する毛細血管のインスリンによる拡張と筋肉へのインスリン移行に障害があることがわかりました。また、プロスタグランジン I<sub>2</sub> アナログ (用語解説 3) であるベラプロストナトリウムを投与することにより、血管内皮細胞におけるインスリンによる eNOS 活性化を正常化すると、毛細血管拡張反応の改善に伴い筋肉へのインスリン移行が回復し、筋肉の糖取り込みが改善しました。このことから、血管内皮細胞の IRS2 の欠損はインスリンによる eNOS の活性化を障害して、毛細血管の拡張障害や筋肉へのインスリン移行の低下を引き起こし、その結果、筋肉におけるインスリンによる糖取り込みが障害されることが明らかとなりました。そしてインスリンによる eNOS の活性化を正常化すれば、これらが改善することがわかりました。

次に、高脂肪食負荷肥満モデルマウスを用いた検討を行いました。このマウスの血管内皮細胞では IRS2 の発現が非常に低下しており、先ほどの血管内皮細胞特異的 IRS2 欠損マウス同様、インスリンによる eNOS の活性化や毛細血管の拡張、筋肉へのインスリン移行の低下が認められ、筋肉においてインスリンによる糖取り込みが障害されていました。さらにこのマウスに先ほどと同じようにベラプロストナトリウムを投与したところ、インスリンによる eNOS の活性化が正常化し、毛細血管拡張反応や筋肉へのインスリン移行が回復し、インスリンによる糖取り込みが改善しました。以上の結果より、肥満に伴い血管内皮細胞のインスリンシグナル (IRS2 を介する eNOS 活性化) が障害されるとインスリンによる毛細血管拡張反応が十分に起こらず、インスリンが適切に筋肉に移行しないために筋肉の糖取り込みが障害されることが明らかとなりました。

## 【考察と治療への応用】

健常人では食後にインスリンが分泌されると、血管内皮細胞の eNOS がインスリンによって十分に活性化され、毛細血管が拡張し筋肉へのインスリンが適切に移行するために、インスリンによる糖取り込みが正常に起こると考えられます。しかし、肥満者では、血管内皮細胞の IRS2 の発現が低下しているため、食後にインスリンが分泌されても血管内皮細胞の eNOS が十分に活性化されず、毛細血管の拡張や筋肉へのインスリン移行が正常に起こらないために、インスリンによる糖取り込みが低下してしまうと考えられます。今回の発見より、血管内皮細胞のインスリンシグナル（インスリンによる eNOS 活性化反応）を改善するような薬剤は、血管内皮細胞をターゲットとした新しい糖尿病治療法につながる可能性があると考えられます。

## 【用語解説】

### (1) 血管内皮細胞のインスリン作用

血管内皮細胞においてインスリンは、血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) を活性化することで、血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO) の産生を増加させる作用があります。血管内皮細胞において、この作用伝達の主要な担い手の 1 つがインスリン受容体基質である IRS2 です。

### (2) 血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS)

血管内皮細胞から分泌され、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有する一酸化窒素 (NO) の合成に関与する酵素です。インスリンによって活性化されます。

### (3) プロスタグランジン I<sub>2</sub> アナログ

プロスタグランジン I<sub>2</sub> は、血管内皮細胞から産生され、血管の拡張や血小板の凝集を抑制する作用があります。しかしプロスタグランジン I<sub>2</sub> 自身は、半減期が短く不安定であるため、半減期が長く、安定性のあるものとしてプロスタグランジン I<sub>2</sub> アナログ (ベラプロストナトリウム) が開発されました。現在プロスタグランジン I<sub>2</sub> アナログは、慢性動脈硬化症や原発性肺高血圧症の患者に使用されています。

## 【参考文献】

- 1, Kubota N et al. Diabetes 49:1880-9 (2000)
- 2, Kubota T et al. Circulation 107:3073-3080 (2003)

## 【発表雑誌】

雑誌名 : Cell Metabolism 誌 (2011 年 3 月 2 日号に掲載予定)

論文名 : Impaired Insulin Signaling in Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by Skeletal Muscle

### 【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間3月2日午前2時**（米国東部標準時間：3月1日正午）です。

新聞掲載は**2日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。

### 【参照 URL】

Cell Metabolism 誌ウェブページ (<http://www.cell.com/cell-metabolism/home>)

---

### 《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

教授 門脇 孝

電話：03-5800-8815（直通）

E-mail: [kadowaki-3im@h.u-tokyo.ac.jp](mailto:kadowaki-3im@h.u-tokyo.ac.jp)

### 《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail: [pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)

---

### 【添付資料】

肥満では血管内皮細胞のIRS2の発現が低下しており、食後インスリンが分泌されても血管内皮細胞のeNOSが十分に活性化されず、毛細血管の拡張や筋肉へのインスリン移行が正常に起こらないために、インスリンによる糖取り込みが低下してしまう

