

生体リズム調節機構を介した新しい糖尿病の治療戦略

富山大学・大学院医学薬学研究部・病態制御薬理学
准教授・恒枝 宏史

【研究目的とその背景】

本邦では今日、食生活の欧米化や慢性的な運動不足により、肥満に伴うインスリン抵抗性を病態基盤とした 2 型糖尿病の罹患率が激増している。現在、比較的多くの糖尿病治療薬が臨床利用可能となったが、改善すべき点が依然として多く残されている。特に 2 型糖尿病の病態基盤であるインスリン抵抗性を改善する薬剤には、副作用として浮腫や体脂肪増加による体重増加が生じるという問題点がある。インスリンは糖代謝において中心的な役割を果たしているが、糖代謝の約半分はインスリンに依存しない機構、すなわちグルコース感受性機構により調節されている。その機構は視床下部を中心とする脳の機能に依存しており、自律神経を介した臓器連関によって全身のグルコース恒常性を維持する。したがって、中枢性の糖代謝調節機構を解明することにより、糖尿病の新しい治療法を開発できる可能性が高い。

中枢性の糖代謝調節は生体リズム調節機構と密接な関連があり、生体リズムの攪乱は 2 型糖尿病などの代謝疾患の発症リスクを増加させる。生体リズムが糖代謝を制御する詳細な機序は不明であるが、体内時計の中枢である脳の視交叉上核 (suprachiasmatic nuclei, SCN) から発せられるシグナルが肝臓のインスリン感受性の維持に必須であることが報告されている。肝臓のインスリン抵抗性は空腹時や食後の高血糖を引き起こし、2 型糖尿病を誘発する主因である。そこで、生体リズム調節機構がインスリン抵抗性を防御する機序を解明するため、視床下部オレキシン神経系に着目した。オレキシン神経系は SCN の支配下で周期的（覚醒期）に活性化し、睡眠・覚醒のリズム形成や自律神経系の調節に寄与している。また、オレキシンは血糖上昇あるいは血糖降下作用を示すなど、糖代謝調節との関連も指摘されている。そこで我々は、加齢、肥満およびうつに伴うインスリン抵抗性に対し、オレキシンがどのような生理的役割を果たしているかを検討した。さらに近年、糖尿病とアルツハイマー病の発症に関連性があることが報告され、糖尿病学領域では病態の進展に関わる脳神経機能の変化を解析する必要性が高まってきた。そこで糖尿病と中枢神経疾患が連動して障害される機序を検討した。

【研究結果】

1. 加齢、肥満およびうつに伴うインスリン抵抗性に対する視床下部オレキシンの防御効果

オレキシン欠損マウスは加齢に伴い、肥満を呈することなく、高インスリン血症、