

耐糖能障害およびインスリン抵抗性を示した。また高脂肪食を負荷したオレキシン欠損マウスでは、体重の著明な増加と耐糖能異常およびインスリン抵抗性の悪化が認められた。一方、脳脊髄液中のオレキシン濃度の減少はうつ病患者においても認められる。そこで、うつに伴う糖代謝異常におけるオレキシンの関与を検討した。野生型マウスでは社会性敗北ストレス負荷によりうつが誘発されるにも関わらず、肝糖産生の増大は認められなかった。しかし、オレキシン欠損マウスではストレス負荷により、うつに加え血糖値の異常な上昇が認められた。また、カロリー制限により視床下部オレキシン神経系を活性化すると、ストレス下でも、うつの発症が抑制され、糖代謝異常の発症も防止された。このように、加齢、肥満およびうつ病態で増大するインスリン抵抗性をオレキシンが防御することが示された。

2. 糖尿病の進展に伴い高次中枢神経機能が連動的に障害される機序の解析

糖尿病はアルツハイマー病のリスクを増大させる。脳のインスリン抵抗性はその過程を仲介する鍵因子であると考えられている。SH2-containing inositol 5'-phosphatase 2 (SHIP2)はインスリンシグナルを負に調節する5'-リピッドホスファターゼであり、骨格筋や脂肪組織などの末梢組織における発現量の異常増加がインスリン抵抗性や糖尿病の進展の一因であることが明らかにされている。そこで、糖尿病と中枢神経疾患が連動して誘発される機序を明らかにするため、2型糖尿病 db/db マウスの脳における SHIP2 の発現量を解析した。その結果、糖尿病病態では大脳皮質、海馬および視床下部において SHIP2 発現が増加することを見出した。そこで SHIP2 の異常増加モデルとして SHIP2 過剰発現トランスジェニック(SHIP2-Tg)マウスを作製し、脳神経機能の変化を検討したところ、大脳皮質および海馬においてインスリン作用不全を認めた。また、加齢した SHIP2-Tg マウスの大脳皮質ではアポトーシス陽性細胞数の増加を認めた。さらに、モリス水迷路試験および新奇物体認知試験では SHIP2-Tg マウスの記憶・学習能力の低下が認められた。したがって、糖尿病に伴う脳機能障害には SHIP2 の増加が関与する可能性があり、SHIP2 は脳神経疾患の新しい創薬標的分子の候補であると考えられる。我々は現在、新規 SHIP2 阻害薬の探索研究を遂行中であり、既にインスリン抵抗性を改善するリード化合物を創出するに至った。

【結論】

以上のように、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検討し、睡眠・覚醒リズム調節に関わる視床下部オレキシン系が加齢、肥満およびうつに伴うインスリン抵抗性の増大を防止することを示した。さらに、糖尿病と中枢神経疾患が連動して進展する機序の一端を明らかにした。以上より、糖尿病の新たな治療戦略と期待される時間治療の分子基盤として、生体リズムを制御する視床下部オレキシン神経系が重要な標的因子であると考えられる。