糖尿病・代謝疾患免疫update

1) 臓器間ネットワークと代謝疾患

片桐 秀樹

Key words 臓器間神経ネットワーク, 膵β細胞再生, 炎症細胞浸潤, 糖尿病, メタボリックシンドローム

はじめに

糖代謝はインスリンが中心となって制御されており, 1型糖尿病はもとより, 2型糖尿病もインスリン分泌不全やインスリン抵抗性により生じるものと考えられている. 実際, 我々が東日本大震災後の被災地での糖尿病診療に携わり解析したところ, 被災後の血糖コントロール悪化(HbA1c上昇)と最も相関したのは, 内因性インスリン分泌の指標である空腹時C-ペプチド値であり, 被災の程度や社会的状況(避難所生活の有無, 津波被害の程度等)よりも大きな因子と考えられた¹⁾. このことはインスリン分泌の血糖コントロールにおける重要性を改めて痛感させるものであった.

一方で, インスリン分泌は, 食後の血糖上昇に応じて誘導(糖応答性インスリン分泌)されるが, 正常耐糖能者のなかには, 食後でもほとんど血糖上昇を認めない者も少なくない. さらに, 正常者は, 食事を摂取しない状況であって

も, 活動や運動に対しても低血糖を生じない. つまり, 肝臓等からは, 全身の糖利用量を時々刻々検知し, それに見合った量の糖放出を行っているわけである. これらのことから, 糖応答性インスリン分泌のみでは説明できない糖代謝恒常性維持のメカニズムとして, 全身の臓器の糖代謝を連携させて調節している高次のシステムを想定する必要がある. また, これらの仕組みは, 低血糖や高血糖を生じる前に機能し, 血糖変動を未然に防いでいると考えられ, 従来のフィードバックの概念とは違ったセンシングや情報伝達機構を考えなければいけない.

全身の各臓器はばらばらに代謝を行っているのではなく, それぞれが連携し調整し合いながら, 個体レベルでの代謝恒常性が維持されている. このためには, それぞれの臓器の代謝情報をやり取りする仕組みが必要であると考えられる. 我々はこのような臓器連関の仕組みの研究を進め, 神経・血管・栄養素・浸潤細胞やその分泌因子等を介した種々の臓器間ネットワーク

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野

The 46th Scientific Meeting: Perspectives of Internal Medicine; Updates of immunology and inflammation for general physicians; 4. Diabetes mellitus and metabolic diseases update; 1) Inter-organ communication and metabolic diseases.

Hideki Katagiri: Department of Metabolism and Diabetes, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 神経系・炎症細胞系・血管系・液性因子系等を介した臓器間ネットワークの例

を見出してきた (図1)。本稿では、まず、神経が仲介する臓器間代謝情報ネットワークについて概説し、次に、今回の「内科学の展望」の主眼でもある炎症細胞が関与する個体代謝調節の仕組みの例もいくつか紹介し、個体の代謝調節について解説したい。

1. 神経がつなぐ臓器間ネットワーク

我々は、マウスモデルを用いて、1つの臓器の代謝を大きく変えた際に別の臓器の代謝に及ぼす影響を検討することにより、新たな臓器連関の発見とその機序の解明を試みた。これらの研究により、脂肪組織からの神経シグナルによる食欲調節神経シグナル²⁾、肝臓での脂肪蓄積増加を端緒とし、基礎代謝・脂肪分解 (脂肪組織) を亢進させる神経シグナル³⁾、肝臓でのERK (extracellular signal-regulated kinase) 経路の活性化を端緒とし膵β細胞を増殖させる神経シグナル⁴⁾ (詳細は後述) 等、肝臓での糖取り込み増加を端緒とし、褐色脂肪組織での適応熱産生を抑制させる神経シグナル⁵⁾ならびに肝臓でのア

ミノ酸取り込み増加を端緒とし、脂肪分解を抑制させる栄養素間ネットワークに関わる神経シグナル⁶⁾等を発見した。さらに、肝細胞再生に関わる神経シグナルも解明しつつある⁷⁾。これらより、肝臓におけるさまざまな代謝変化の情報は神経を介して全身に伝わっていること、特に炭水化物・脂質・アミノ酸といった栄養素に関する情報は、迷走神経求心路により中枢神経に伝えられ、その情報を脳が処理・統合し、交感神経遠心路を用いて特定の臓器に情報を送っていることが明らかになった。一方で、肝臓でのERK経路活性化といった炎症関連の情報は、内臓神経求心路-迷走神経遠心路といった別の自律神経の組み合わせによる神経ネットワークにより、膵β細胞の増殖につながることを解明された (図2)。

以上より、個体レベルでの代謝恒常性を維持し、環境変化に対応すべく、自律神経のネットワークを介して、全身の各臓器が連携して代謝が調節されていること、さらに、脳がその管制塔として重要な役割を果たしていることが明らかとなった。自律神経系は想像以上に組織選択

図2 肝臓における代謝変化を端緒とする神経系を介した代謝調節

図3 臓器間神経ネットワークが関与するメタボリックシンドロームの諸病態

性を有していること、例えば、褐色脂肪組織や膵ランゲルハンス島（膵島）等に極めて選択的に代謝情報を伝達することができることがわかり、この組織選択性は、臓器連関に神経系が活用されることの意義の1つと考えられた。一方で、交感神経活性化による血圧上昇、 β 細胞増殖による高インスリン血症、脂肪分解抑制による高中性脂肪血症、さらには、肥満になりやすさそのものに至るまで、メタボリックシンドロームの病態にもこれらの仕組みは関与していることが示された（図3）。恒常性維持のために短期

的に働くべき仕組みが、飽食の時代には、皮肉にもメタボリックシンドロームの主病態の形成につながっていることが想定される。

2. 組織再生・適応応答につながる迷走神経シグナル

1) 肝からの神経シグナルによる膵 β 細胞増殖—肥満の際の糖尿病予防機構

肥満はインスリン抵抗性を惹起するが、必ずしもすぐに血糖上昇を来たすわけではない。それは、膵 β 細胞が代償性に増殖し、インスリンを多く分泌することにより、インスリン抵抗性に対抗して血糖上昇を防いでいるためであると考えられている（図4）。この膵 β 細胞の代償性増殖は、血糖値が上昇しないうちに起こる糖尿病予防機構とみなすことができる。前述の肝ERK経路活性化を端緒とし、内臓神経求心路—中枢神経—迷走神経遠心路を介した神経シグナルによる膵 β 細胞増殖機構は、まさにこの糖尿病予防機構であると考えられる。それでは、神経シグナルは、どのようにして膵 β 細胞選択的に情報

図4 肥満の際に血糖値上昇に先立って働く糖尿病予防機構とその破綻

を伝え、増殖を促進するのであろうか。我々は、その解剖学的機序・分子機序を明らかとした⁸⁾。膵臓に投射する迷走神経は、膵内にある副交感神経節で二次ニューロンへと乗り換える。この副交感神経節の多くは、膵島に近接して存在し、短い二次ニューロンが膵島内へと選択的に投射している。このような解剖学的仕組みが、神経シグナルの組織選択性を生み出していると考えられる⁸⁾。

また、迷走神経二次ニューロン末端からは、アセチルコリンのみならず、PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide), VIP (vasoactive intestinal peptide) 等複数のニューロペプチドも分泌されている。これらが同時に作用 (Gq及びGs経路が活性化) することで、膵β細胞において、細胞周期回転促進タンパクの発現を促す転写因子FoxM1の経路が効率良く活性化され、膵β細胞が増殖するという分子機序を解明した⁷⁾。迷走神経は、前述の解剖学的構造を活用し、膵β細胞のGq及びGs経路を同時に刺激すべく、その周囲で高濃度のリガンドを作用させることができる。これらの神経が有する特性が、代謝のfine tuning調節を可能にしていると考えられる。この体に備わった仕組みの解明は、体のなかのあるべき場所でβ細胞を再生させる治療法の開発にもつながるものと考えら

れ、さらなる研究の発展が期待されている。

2) 生命維持に重要な肝傷害後肝細胞再生を制御する迷走神経-炎症細胞シグナル

我々は、この迷走神経-細胞内FoxM1経路の活性化は、肥満時の膵β細胞の代償性増殖のみならず、肝傷害後の肝細胞再生にも重要な役割を果たしていることを明らかにした⁷⁾。マウスに対し、70%肝切除を行うと、3日以内にFoxM1経路の活性化により、著明に肝細胞が増殖する。迷走神経肝枝を切断しておくと、この早期肝細胞増殖が阻害され、生存率が有意に落ちる。つまり、迷走神経が関与する早期肝細胞増殖機序は、重篤な肝傷害後の個体生存を維持する重要な仕組みと考えられる。この仕組みは、膵島の場合と異なり、神経シグナルは肝内マクロファージ (クッパー細胞) で増幅され、残存肝という大きな臓器全体に届けられる。この場合は、傷害後、数時間での再生誘導が必要であり、神経系の有するスピードも活用されているものと考えられる。このように、神経シグナルは、臓器に内在する炎症細胞系にも働きかけ、その機能を制御し、臓器実質細胞を調節している。いずれの場合も、脳からの迷走神経シグナルは、代償性膵β細胞増殖・傷害後肝再生といった恒常性を維持するのに必要な適応機構に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

3. 組織への浸潤細胞による代謝変化

1) 骨髄細胞からのmiRNAによる膵β細胞再生

十数年前、骨髄移植により、薬剤傷害後の膵β細胞が再生されるという現象が我々を含め、多くの研究室から報告された。その分子機序は長らく不明であったが、最近、我々は、膵島に浸潤する骨髄細胞が分泌するエクソソームに含まれるmiR106bとmiR222というmiRNA (micro ribonucleic acid) が、細胞周期回転抑制タンパ

クp21Cip1, p27Kip1の発現を抑制し、傷害後の膵β細胞の自己再生を促進するというメカニズムを明らかとした⁹⁾。これは骨髓移植という特殊な条件でみられる現象ではあるが、前述の神経シグナル・FoxM1経路の活性化による細胞周期回転促進メカニズムと組み合わせることにより、効率的に膵β細胞の再生増殖を促すことができるものと考えられ、体内での再生治療への応用が期待されている。

2) インスリン抵抗性につながる

脂肪組織浸潤マクロファージの極性制御

炎症細胞浸潤による代謝調節の代表例としてよく知られているのが、肥満に伴う脂肪組織内へ浸潤するマクロファージによるインスリン抵抗性であり、これが慢性炎症病態としての肥満を説明する機序と考えられている。通常は、脂肪組織内に内在するマクロファージは、M2と呼ばれる抗炎症性の極性を示しているが、肥満が増悪するに伴い、M1と呼ばれる促炎症性の極性を示すマクロファージが増加し、優位となる。我々は、この機序として、脂肪の過量蓄積によって生じる小胞体ストレスが関与していることを明らかにした。また、その分子機序として、通常、脂肪細胞はTh2と呼ばれるM2誘導性のサイトカインを分泌しているが、小胞体ストレスによる誘導されたCHOP (C/EBP homologous protein) がTh2サイトカインの産生・分泌を抑制するという分子機序を、CHOP欠損マウスを用いた検討により解明した。実質細胞における小胞体ストレスによる組織内微小環境変化が浸潤炎症細胞の性質を制御し、その結果、全身のインスリン抵抗性という代謝状態の破綻につながるという図式が想定される¹⁰⁾。

4. B型インスリン抵抗症と *Helicobacter pylori*除菌

最後に、免疫系が代謝に影響する実際の症例

を紹介する。B型インスリン抵抗症は、インスリン受容体に対する抗体によりインスリン作用が抑制されることにより、インスリンをはじめとする血糖降下療法はほとんど効果がないうえ、機序は不明ながら、突発する低血糖を合併することも多い難治性の疾患である。我々は、低血糖発作を頻発する84歳男性のB型インスリン抵抗症患者を経験した。この患者は、自己免疫性血小板減少症を合併し、*Helicobacter pylori*の保菌者であったため、自己免疫性血小板減少症の治療のため、その除菌療法を行った。興味深いことに、除菌により、血小板の増加を認めたのみならず、抗インスリン受容体抗体は消失し、インスリン抵抗性や高インスリン血症、高血糖、さらには頻発していた低血糖発作が認められなくなり、B型インスリン抵抗症は治癒したと考えられた¹¹⁾。このことから、*Helicobacter pylori*による免疫攪乱が一部のB型インスリン抵抗症の原因として考えられ、B型インスリン抵抗症の実態や治療法に関する全国調査を行い、解析を進めている。

おわりに

バイオテクノロジーの進歩により、これまで明らかでなかった個体レベルでの代謝調節の機序が次々と解明されている。全身をめぐる血液を介したホルモンやサイトカイン等の液性因子のシグナルに加え、自律神経により中枢神経の統御下で行われていると考えられるシステムティック且つ精密な制御機構、炎症と関連し局所で機能する浸潤細胞との情報のやり取りが認められ、神経系や炎症細胞系も相互に関連していることも解明されてきた。このように、細胞内分子機構のみならず、個体レベルでの視点をも持つことは、これからの診療や研究にとって重要であり、まさに、内科学の真骨頂であると考えられる。血糖値は全ての臓器の代謝の総和で決まり、また、これらの種々の複雑系システムの

相互作用で制御されている。これらのシステムを理解し制御することにより、糖尿病・肥満・脂質異常症等の代謝疾患の発症機序がさらに解明され、新たな治療法及び根治療法の開発につながる事が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：片桐秀樹；講演料（アステラス製薬, MSD, 第一三共, 田辺三菱製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 研究費・助成金（上原記念生命科学財団, 武田科学振興財団), 寄附金（アステラス製薬, MSD, 小野薬品工業, サノフィ, 第一三共, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, ノバルティス ファーマ)

文献

- 1) Tanaka M, et al : Glycemic control in diabetic patients with impaired endogenous insulin secretory capacity is vulnerable after a natural disaster : study of Great East Japan Earthquake. *Diabetes Care* 37 : e212-213, 2014.
- 2) Yamada T, et al : Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms : Neuronal involvement in food-intake regulation. *Cell Metabolism* 3 : 223-229, 2006.
- 3) Uno K, et al : Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312 : 1656-1659, 2006.
- 4) Imai J, et al : Regulation of Pancreatic beta cell Mass by Neuronal Signals from the Liver. *Science* 322 : 1250-1254, 2008.
- 5) Tsukita S, et al : Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metabolism* 16 : 825-832, 2012.
- 6) Uno K, et al : A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nature Communications* 6 : 7940, 2015.
- 7) Izumi T, et al : Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nature Communications* 9 : 5300, 2018.
- 8) Yamamoto J, et al : Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature Communications* 8 : 1930, 2017.
- 9) Tsukita S, et al : MicroRNAs 106b and 222 improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation. *EBioMedicine* 15 : 163-172, 2017.
- 10) Suzuki T, et al : ER stress protein CHOP mediates insulin resistance by modulating adipose tissue macrophage polarity. *Cell Reports* 18 : 2045-2057, 2017.
- 11) Imai J, et al : Eradication of insulin resistance. *The Lancet* 374 : 264, 2009.