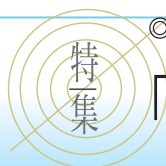


NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

Vascular Street



◎パネルディスカッション

「老化と糖における新たな代謝メカニズムと治療標的」

福岡大学
心臓・血管内科学
教授
朔 啓二郎先生福岡大学
心臓・血管内科学
准教授
三浦 伸一郎先生千葉大学医学部
附属病院循環器内科
助教
南野 徹先生福岡大学医学部
生理学
教授
井上 隆司先生福岡大学医学部
薬理学
教授
岩本 隆宏先生横浜市立大学
大学院分子内分泌・
糖尿病内科学
教授
寺内 康夫先生

はじめに

朔 メタボリックシンドロームや糖尿病と老化は密接に関連しています。例えば、脂肪における老化シグナルの活性化により各臓器の代謝不全が引き起こされ糖尿病が発症するといわれています。今回、この研究分野でご活躍されている千葉大学医学部附属病院循環器内科の南野徹先生と横浜市立大学大学院分子内分泌・糖尿病内科学の寺内康夫先生をお迎えし、それぞれ「老化シグナルによって制御される心血管代謝ネットワーク」と「 β 細胞量調節の分子メカニズムと治療戦略」を中心にお話を伺った。

三浦 初めに南野先生をご紹介します。先生は、老化シグナルについては最先端の研究をされている先生です。老化には、Akt^{注1}シグナルの関与が重要であること、脂肪も老化をすること、またFOXO^{注2}という長寿シグナルの重要性について発表されています。さらに最近、心不全の新たなメカニズムについてもNature誌に発表されている先生です。まず、心不全の新たな発症メカニズムについてお話をください。

心不全の新たなメカニズムに 癌遺伝子p53^{注3}が関与する (図1)

南野 心臓は、肥大していくと血管数も増えますが、数週間後には逆に減り心不全に陥っています。血管新生にはHif-1^{注4}が重要ですが、低酸素状態ではp53がHif-1を分解し血管新生が起こらないことがわかりました。

三浦 先生の一連の研究では、p53がキーモレキュールとなっていますが、なぜp53に注目されたのですか。

南野 留学中に、1998年のNature誌にp53が低酸素の状態で増加し、HIFを減少させるという発表がありそのことが頭に残っていたからです。

井上 この心不全の新たなメカニズムについて、

図1. 心不全発症の分子メカニズム

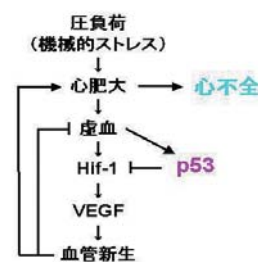


図1

Pressure overloadモデル^{注5}ではそれ以外にも多くのシグナルが伝達されると思いますが、他のシグナルの関与の可能性はどうですか。

南野 p53のシグナルもいろいろなシグナルからコントロールされていると思います。アンジオテンシンIIなどの増殖シグナルによる線維化の関与などもあると思います。

注1: セリン/スレオニンキナーゼで、生存促進・代謝促進などに関与する細胞内シグナル分子

注2: Fraternal Order of X-Offendersの略で、老化抑制・長寿作用を持つ転写因子

注3: 癌遺伝子で細胞の恒常性維持やアポトーシス誘導といった重要な役割を持つ

注4: 低酸素誘導因子 hypoxia inducible factor-1の略で、低酸素状態において誘導される転写因子

注5: 大動脈縮窄を作製し、圧をかけた心不全モデル

朔 先ほどの質問に関連しますが、p53とHif-1の心不全のメカニズムはPressure overloadのモデルのみで働くのですか。

南野 心筋梗塞後のリモデリングについてはp53とHif-1がどの程度まで関与しているかはわかっていません。Hif-1のアクチベーターが心不全治療に生かせるかもしれません。

井上 治療によって、心収縮力は回復しても不整脈、調律についての改善はわからないと思いますがその点はどうでしょうか。

南野 興味深い点ですので今後検討したいと思います。

三浦 p53の変異と心不全の関連性はないでしょうか。

南野 今のところその関連性についての報告はないですが、p53が活性化していると老化を促進するなどの報告はあります。

三浦 次に、老化シグナルについてお話をお願いします。

脂肪における老化シグナルにより代謝不全を引き起こす(図2)

南野 老化の側面からメタボリックシンドロームや糖尿病、心不全などといった生活習慣病を検討しています。これまでの研究結果から、脂肪における老化シグナルが活性化すると、各臓器において代謝不全が生じ、糖尿病の発症が誘導されることがわかっています。

岩本 老化機序の中に幼若化の過程なども関与していますか。

南野 老化の過程で、細胞はStem cellで置き換わっていきますが、それが出来なくなると老化していく可能性はあると思います。

朔 老化というか、アルツハイマーや痴呆についてのご研究はどうですか。

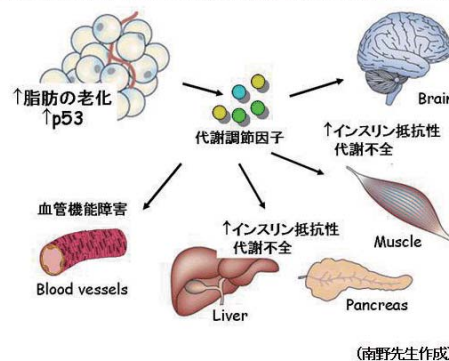
南野 それも興味深い点です。カロリーを減らすと寿命が伸びるなどいわれており、その機序が研究されています。

岩本 癌化と老化のメカニズムとの関連はどうでしょうか。

南野 細胞老化のメカニズム分子が癌化を抑制する可能性はあると思います。

朔 南野先生どうもありがとうございました。本日、二人目にご紹介する寺内先生は、東京大学門脇教授に師事し、その頃より糖尿病発症の分子メカニズムをご研究で、最近、横浜市立大学分子内分泌・糖尿病内科学教授になられた先生です。グルコキナーゼ^{注6}欠損マウスでは糖尿病が発症し、IRS-2^{注7}を膵β細胞で過剰発現させるとそれが抑制され、その調節にCREB^{注8}が関与して

図2. 老化シグナルによって制御される代謝ネットワーク



(南野先生作成)

図2

いること、さらにグルコキナーゼ活性化薬についても見識を持っていらっしゃいます。様々なモデル動物をご使用ですが、一連のご研究からわかったことをお教えください。

糖尿病の発症にβ細胞機能低下とβ細胞増殖障害の病態が存在する(図3)

寺内 IRS-1欠損マウスでは膵β細胞代償的過形成のために耐糖能は正常でした。グルコキナーゼ・IRS-1ダブル欠損マウスでは膵β細胞代償的過形成が認められたものの、膵β細胞自体に機能不全があるため、糖尿病を発症していました。IRS-2欠損マウスでは膵β細胞過形成不全のため、糖尿病を発症しており、ヒトでもβ細胞機能低下とβ細胞増殖障害の病態が存在する可能性が高いと考えられます。

井上 グルコキナーゼはエネルギー代謝に重要ですが、細胞の中のエネルギー代謝全体に影響を与えるということはどうですか。

寺内 グルコキナーゼは肝臓や膵β細胞に特異的に発現しているものですから、すべての臓器、代謝全体に影響を与えるものではないと思います。

井上 CREBのリン酸化にカルシウムチャンネルの関与も指摘されていましたが、グルコキナーゼの経路から見てそのところはどのように説明されているのでしょうか。

寺内 CREBとカルシウムチャンネルを結びつけるものはカルモデリンキナーゼではないかといわれていますが、まだ詳しくはわかっていません。

注6: 膵β細胞と肝臓のみに発現。グルコースをグルコース6リン酸へ変換。
注7: インスリン受容体基質群(IRS-1、-2、-3、-4)の一つ。リン酸化されたこの基質は細胞内への糖取り込みに関与
注8: cAMP response element binding protein(cAMP応答配列結合蛋白)の略で、細胞の核の中に存在する分子

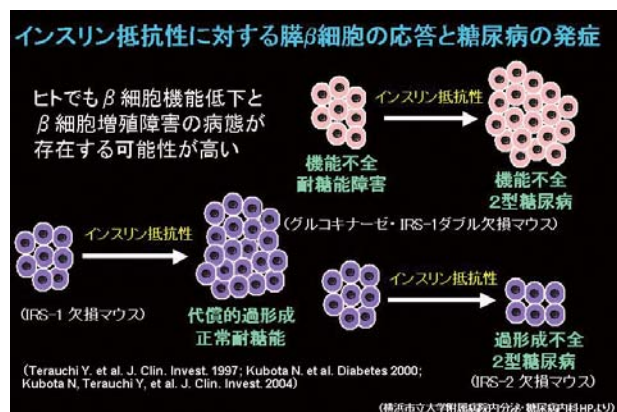


図3

岩本 ヒトと動物モデルでは表現型が異なることがあります。先生の動物モデルではどうでしたか。

寺内 私の持っているモデルでは、非常にヒトと似た表現型を持っていました。

南野 脳におけるIRS2ノックアウトマウスの寿命が延びると発表されていますが、インスリンは多い方がよいのか少ない方がよいのでしょうか。

寺内 インスリンが少ないヒトには、ほどほど多い方が良く、したがって適量が良いと思っていますということになるでしょう。

朔 2型糖尿病の病態をまとめてお願いいたします。

糖尿病発症にはインスリン分泌低下と抵抗性の両者が独立して重要である (図4)

寺内 アディポネクチンは肥満で低下し、インスリン抵抗性を惹起するキーモレキュールで、グルコキナーゼとIRS-2は高脂肪食下での膵β細胞過形成に重要で、膵β細胞量がインスリン分泌低下に関与しています。従いまして分泌低下と抵抗性の両者が糖尿病発症に独立して必要であることとなります。

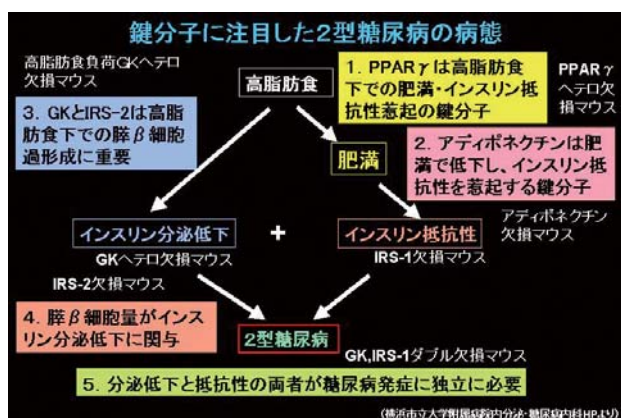


図4

ACCORD試験の結果をもって強化療法が悪いとはいえない (図5)

朔 最近発表されたACCORD試験では、HbA1cを積極的に低下させると死亡率が増加するということができたが、それについてはどうお考えですか。

寺内 この研究では、チアゾリン系薬剤としてロシグリタゾンが使用され、それが悪さをしていた可能性、米国のインスリン強化療法により低血糖の状態が多く惹起されていた可能性があります。日本でも、ACCORD試験と同様なJ-DOIT3 (Japan diabetes optimal integrated treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) が進行中です。しかし、強化療法群で重篤な低血糖はほとんどなく、通常治療群と一次エンドポイントは今のところ有意差はないということで試験は進行中です。いずれにしても、ACCORD試験の論文が刊行され判断材料が揃うまでは軽率に判断しないほうが良いと思います。

図5. ACCORD試験の結果

	標準治療群	強化治療群
患者数	5,123人	5,128人
HbA1c(目標)	7.0~7.9%	6%未満
HbA1c(実績)	7.5%	6.4%
死亡数(平均4年間追跡)	203人	257人
死亡率(1000人年当り)	11人	14人

米国国立衛生研究所傘下の国立心肺血液研究所は、2型糖尿病患者を対象に北米で進行中の大規模無作為化ACCORD試験(糖尿病に対する強化療法の有用性の検討)において、強化治療群で有意な死亡率上昇が見られたため、厳格な血糖値管理を中止したと発表した。

図5

今後の糖尿病に対する新薬の可能性

三浦 今後の糖尿病に対する新薬の可能性についてですが、グルコキナーゼ活性化薬ではどのくらい血糖を下げるのでしょうか。

寺内 どのくらいかはわかりませんが、SU薬と同等以上のインスリン分泌促進能をもちながら、肝臓での糖の取り込みを改善する作用も持っているのは確かです。

朔 本日は「老化と糖における新たな代謝メカニズムと治療標的」について討論を行いました。老化をどのように抑制するか、それはメタボリックシンドロームの予防にもつながることです。さらに、糖尿病の新規メカニズムから、今後の治療戦略までお話を伺いました。どうもありがとうございました。

One-point lesson for medical students

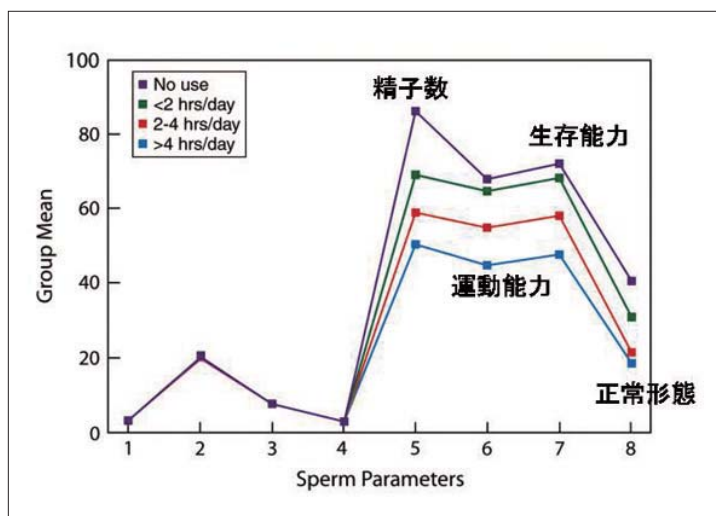
Q. 携帯電話は本当に安全ですか？ 胸ポケットに入れて良いのですか？

本谷 嘉博 先生
福岡大学病院
循環器内科



【解説】

現在、全世界で 7 億人以上が携帯電話を利用しています。国によって異なりますが、400MHz～2000MHz の周波数帯で使用され、無線周波数電磁波を放ちます。電磁波の影響ですが、脳波活動に影響し、睡眠障害、集中力低下、倦怠感、頭痛を引き起こします。血管系においては、安静時血圧を上昇。内分泌においては、メラトニン産生を減少させます。DNA レベルでは、DNA 鎖切断に関与します。最近、生殖系に興味あるデータができました。女性が妊娠・出産可能年齢にある夫婦の約 15% が不妊で、その原因の半数は男性にあります。そこで、男性不妊外来通院中の患者におけるさまざまな精子パラメータと携帯電話使用の影響について評価した観察研究を紹介します¹⁾。男性不妊外来通院中の 361 人が対象。年齢は 31.81 ± 6.12 歳。携帯使用時間により、以下の 4 群に分割。未使用群 (n=40)、1 日 2 時間未満使用群 (n=107)、1 日 2～4 時間使用群 (n=100)、1 日 4 時間以上使用群 (n=114)。その結果、携帯電話使用時間の増加に伴い、精子数、運動能力、生存能力、正常形態の減少を認めました (図)。また、精子パラメータに対する携帯電話の影響は、研究当初の患者の精子の質に独立していることも示されました。



携帯電話の電磁波が男性の不妊を引き起こすメカニズムは不明ですが、1) ライディッヒ細胞が電磁波の影響を受けやすい、2) 電磁波により組織の温度や体温が上昇し、精子が破壊される、つまり、携帯電話使用による電磁波が、精子の質を悪化し、男性不妊を引き起こす可能性があるということです。医学生諸君、携帯ばかりしないで勉強するしかないね！

【文献】 1. Agarwal A, et al. Fertility and Sterility Vol. 89 No.1: 124-8