

# 11

特集 臓器からみた糖尿病の病態と治療

## 骨格筋からみた糖尿病の病態と治療

亀井康富<sup>1)</sup>，小川佳宏<sup>2)</sup>

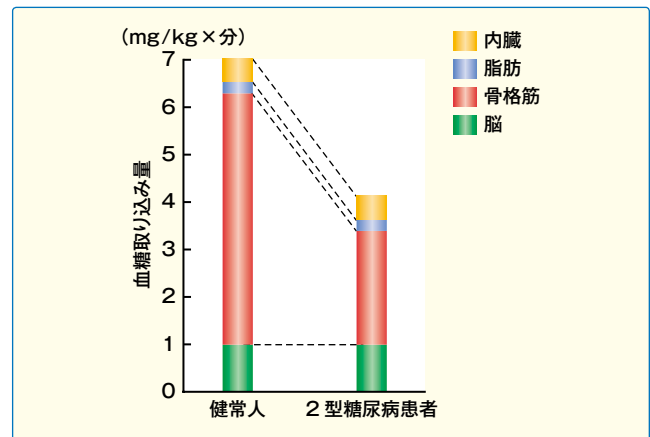
1) 京都市立大学 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室

2) 東京医科歯科大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・代謝内科

骨格筋は人体で最大の組織であり，エネルギー代謝，糖取り込み，運動において重要な役割を果たす。適度な運動により，エネルギー消費が増加し肥満が解消され，また糖代謝が活発になり糖尿病が予防・改善されることはよく知られている。骨格筋の量と質はその機能にクリティカルであり，身体活動・環境・病態などによって変化する。例えば運動トレーニングを継続することにより，骨格筋の量は増加する。一方で，栄養不足や寝たきりなどにより骨格筋の萎縮が生じる。基礎代謝における骨格筋の熱消費量は全身の30%と言われており，人体のエネルギー消費の最もさかんな器官である。2型糖尿病患者では骨格筋において糖取り込み能の顕著な減少が生じる（**図1**）<sup>1)</sup>。本稿では，2型糖尿病や肥満の標的組織として骨格筋に着目し，全身における糖取り込みやエネルギー代謝における骨格筋の役割と，その破綻が糖尿病の病態発症に及ぼす機序について概説する。

### 疫学調査

運動は2型糖尿病や肥満の発症を予防する。これまでに数多くの疫学的調査が行われてきている。例えば，米国看護師7万人を対象とした大規模な追跡調査で，軽い運動習慣により2型糖尿病の発症率が8年間に40%も低下することが示された（**表1**）<sup>3)</sup>。ほとんど運動しない群では，約1万3千人中422人（3.2%）が糖尿病を発症したのに対して，軽い運動（週に1回で30分程度のウォーキング）を行った群では，約1万5千人中296人（1.9%）しか糖尿病を発症しなかった。運動のレベルが強いほど糖尿病の発症頻度は少なくなるが，軽度の運動でもかなりの糖尿病の発症頻度の低下が認められる。また，この研究では歩行速度の違いと糖尿病発症率の関係も調べており，



【図1】 インスリン作用の大きさを臓器・器官別に調べた研究結果（文献2 改変）

健康人では，糖の7割以上が骨格筋で利用されている。一方，糖尿病患者では，全身の総利用量が健康者の約半分になっており，その原因は骨格筋での利用率が低下したためである。つまり，骨格筋はインスリンの主要な標的であり，血糖を利用する最大の器官といえる。

表1 運動と糖尿病に関する疫学研究

研究名	対象	糖尿病発症率の変化
ペンシルバニア大学同窓生研究 (16年間, Helmrich SPら)	非糖尿病, 男性 5990人	2000 kcal/週の運動 発症率が24%減少
看護婦協会研究 (8年間, Hu FBら)	非糖尿病, 女性 70102人	毎日30分以上の運動 危険度が0.74
米国臨床医研究 (5年間, Manson JEら)	非糖尿病, 男性 21271人	週1回以上の運動 危険度が0.70
大阪健康研究 (10年間, Okada Kら)	非糖尿病, 男性 6013人	週1回の運動 危険度が0.75
大慶研究 (6年間, Pan X-Rら)	耐糖能異常 577人	発症率が食事群で31%減少 運動群で46%減少 食事+運動群で42%減少
フィンランド糖尿病予防研究 (3年間, Tumilehto Jら)	耐糖能異常 522人	発症率が食事+運動群で58%減少
米国糖尿病予防プログラム (3年間, Knowler WCら)	耐糖能異常 3234人	発症率が食事+運動群で58%減少 メトホルミン群で32%減少

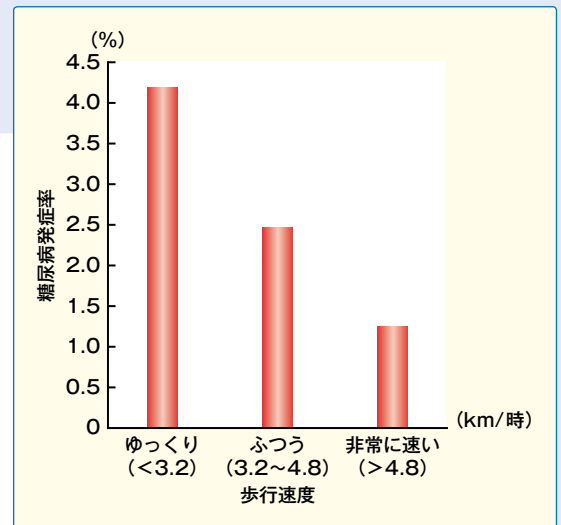


図2 歩行速度の違いと糖尿病発症率の関係(文献3)

歩行速度が高い人ほど糖尿病の発症頻度が低下することを示している。

歩行速度が速い人ほど糖尿病の発症頻度が顕著に低下することを示している(図2)。また、疫学介入試験として、近く糖尿病を発症する可能性が高いと診断された数千人の対象者について、実際の発症率を約3年間にわたり追跡調査したところ、ビグアナイド系の経口糖尿病治療薬であるメトホルミンを発症前から服用していると、発症率が低下することが分かった。これは、糖尿病治療薬が「予防薬」としても作用することが示された報告であった<sup>4)</sup>。

## 骨格筋におけるインスリンシグナル

血液中のグルコースを骨格筋の細胞内に取り込むには、グルコーストランスポーター4 (GLUT4) が重要である。GLUT4は、通常は細胞内に存在するが、糖取り込みを促進させる刺激が加わると細胞膜に移動して、細胞内への糖の取り込みの輸送通路として働く。刺激が収まると、GLUT4は再び細胞内に戻り、次の動員の機会を待つ。インスリンが骨格筋の細胞膜表面にあるインスリン受容体に結合すると、細胞内のIRS, PI3キナーゼ, Aktなどの情報伝達分子が順々に活性化される。この情報が最終的に細胞内のGLUT4貯蔵庫に伝達され、糖取り込みが生じる(図3)<sup>5)</sup>。糖尿病患者がインスリン抵抗性を持つのは、

この情報伝達経路のどこか(おそらく複数箇所)が異常を起こすためと考えられている。

## 運動による抗糖尿病作用

糖尿病になるとインスリンによる末梢での糖取り込みが低下する。この糖取り込み低下は、全身の臓器のうち主に骨格筋に起因することが明らかにされている。運動は糖の取り込みを増加し、インスリン抵抗性を改善する有力な方法となっている<sup>1)</sup>。

運動の生理効果は、運動時に生じる急性効果と、運動を繰り返すことによって生じる慢性効果に分けることができる<sup>5)</sup>。急性効果は運動時に骨格筋で多量に消費されるエネルギーを補うため、脂肪や炭水化物を燃焼させるように酵素活性が増加する反応であり、この原因として骨格筋内のエネルギー状態を感知するAMPキナーゼの活性化が想定されている(図4)。前述のメトホルミンはこのAMPキナーゼを活性化することが知られる<sup>6,7)</sup>。つまり運動は、生体内唯一の血糖降下ホルモン(インスリン)とは異なる経路で血糖値を低下させる。骨格筋のインスリン情報伝達経路が不全となって糖取り込みが阻害された結果、糖尿病が生じる。しかし、正常に働く別の経路(運動の

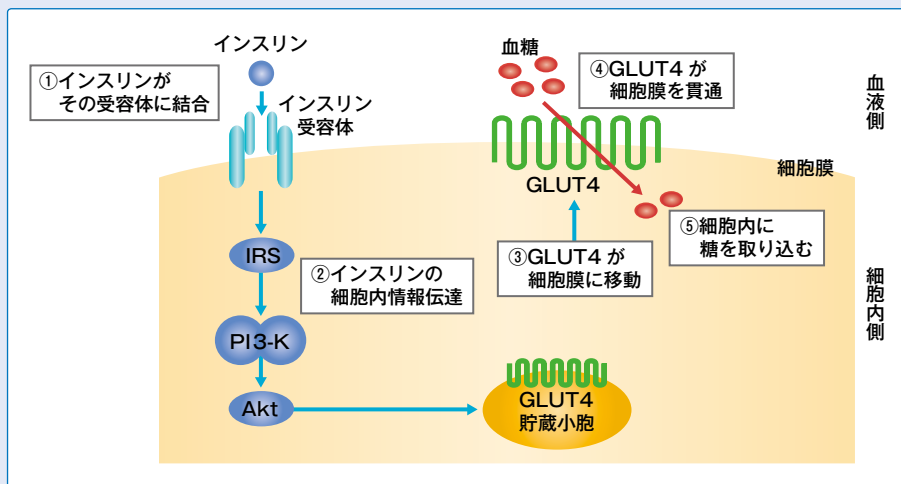


図3 骨格筋におけるインスリンシグナル経路

血液中のグルコースを骨格筋の細胞内に取り込むには、グルコーストランスポーター 4 (GLUT4) が重要である。GLUT4は、通常は細胞内に存在するが、糖取り込みを促進させる刺激が加わると細胞膜に移動して、細胞内への糖の取り込みの輸送通路として働く。

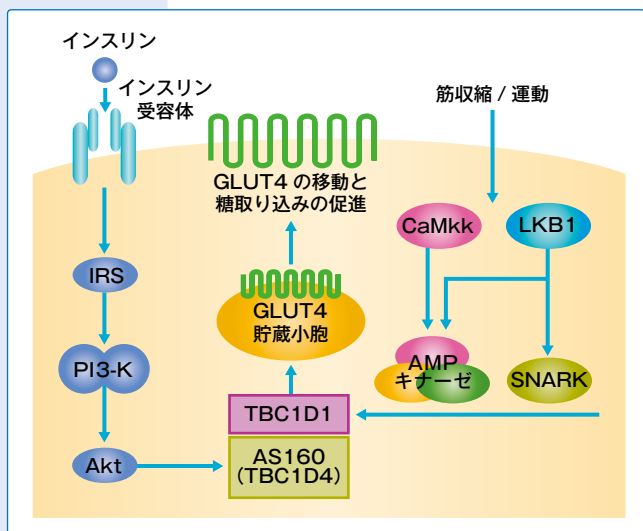


図4 運動、インスリンによる血糖低下のシグナル経路

運動は、インスリンとは異なる経路で血糖値を低下させる。この原因として骨格筋内のエネルギー状態を感知するAMPキナーゼ経路の活性化が想定されている。糖尿病薬のメトホルミンはこのAMPキナーゼを活性化することが知られる。

経路)があるならばそちらを使用したほうが、不全となった経路を酷使するよりも有効に働く可能性がある。糖尿病に運動が有効な理由の一つがここにある<sup>6,7)</sup>。

一方、運動の慢性効果には骨格筋の赤筋化、ミトコンドリア数の増加とGLUT4量の増加がある。適度な運動によりミトコンドリア機能(有酸素運動のためのエネルギーであるATPを産生すること)が向上し、さらに血中から骨格筋へ糖を運ぶGLUT4量の増加により血糖の取り込み能力が増加する。ミトコンドリア機能の活性化は、脂肪

酸のβ酸化を増加させ、脂肪組織から放出されている遊離脂肪酸が処理されやすくなり、肝臓での中性脂肪の蓄積を生じにくくなる。このように、適度な運動は、骨格筋での機能不全を効率よく改善することができる。PGC-1αという蛋白質はミトコンドリア量の増加に重要な役割を果たしており、運動による生活習慣病の病態改善のキーになると考えられている(後述)。すなわちPGC-1αの発現増加は、運動で認められるようなミトコンドリアの増加、赤筋化、エネルギー消費量の増加、体重減少を引き起こす<sup>5,8)</sup>。

## 筋線維の性質

骨格筋は収縮速度の遅いI型線維と、収縮速度が速く収縮力の強いII型線維に大別できる。II型はさらに、有酸素的解糖能が高いIIA型線維と低いIIB型線維に分けられる。有酸素的解糖能が高いI型線維とIIA型線維ではミトコンドリア密度と活性が高く、積極的に糖や脂質の代謝が行われ、持久的な運動でも疲労しにくい。一方、IIB型線維ではミトコンドリア密度や活性が低く、細胞質での無酸素的な解糖が中心で、短距離走のような瞬発的な収縮を要する運動に向いている。これらの筋線維タイプの混在割合は各部位によって異なり、またさまざまな刺

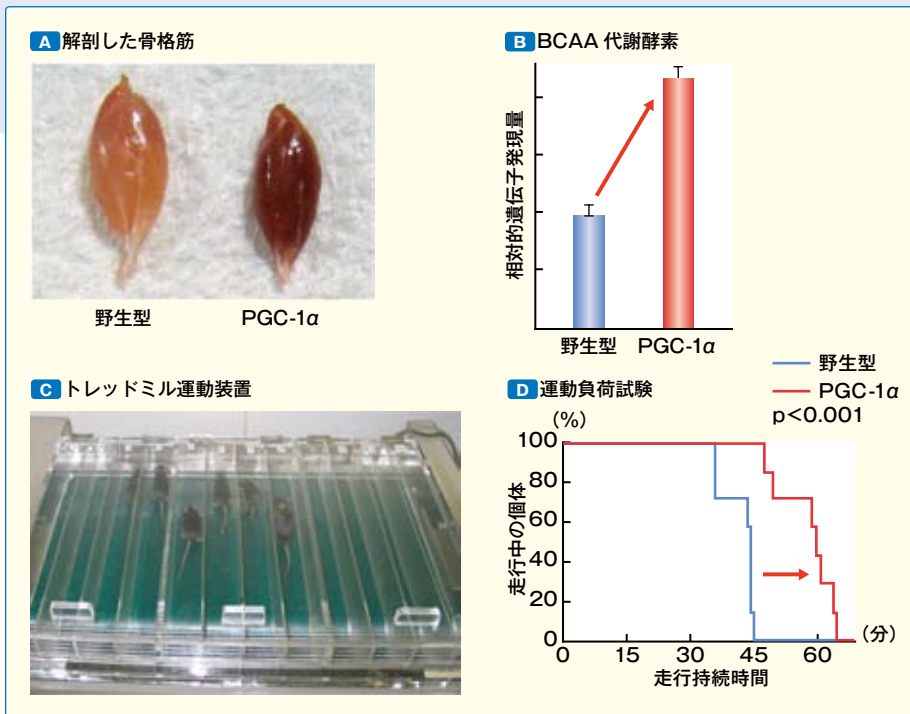


図5 骨格筋でPGC-1αを過剰発現した遺伝子改変マウスの表現型

骨格筋でPGC-1αを過剰発現したマウス (PGC-1α Tg マウス) では、骨格筋の赤筋化、さらにはミトコンドリア量の増加が認められ、持久的運動能が上昇する。すなわち、野生型マウスではトレッドミル運動を45分程度持続できるが、PGC-1α Tg マウスでは1時間以上継続できる。また、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の代謝酵素の発現が増加する。

激によって筋線維タイプの組成が変化する。例えば、有酸素運動を継続的に行うことにより、I型やIIA型線維の割合が増加する。一方で、2型糖尿病ではIIB型線維の割合が高くなり、I型やIIA型線維の割合が低くなることが知られている<sup>9)</sup>。したがって、I型やIIA型線維の割合を増加させることは、ミトコンドリア数の増加、さらにはエネルギー代謝の増加に繋がり、糖代謝異常症である2型糖尿病を防ぐ有効な手段であると考えられる。

## PGC-1α

ミトコンドリアの生合成や筋線維タイプの制御に関与する重要な因子として、PGC-1αなどの転写制御因子が知られている。PGC-1αは褐色脂肪細胞や骨格筋、肝臓などの代謝が活発に行われている臓器に発現が多く、とくに骨格筋のなかではI型線維が多いヒラメ筋において高発現している。PGC-1αは持続的な運動によって発現が増

加することが知られており、骨格筋でPGC-1αを過剰発現したマウス (PGC-1α Tg マウス) では、I型やIIA型線維に特徴的な筋筋型のトロポニンIやミオグロビン、ミトコンドリア量の増加、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 代謝酵素の発現促進が認められ、持久的運動能が上昇する<sup>8, 10, 11)</sup> (図5)。PGC-1αの発現により、糖尿病モデルマウスのインスリン感受性が改善するという報告がなされている<sup>12)</sup>。加えて、PGC-1α遺伝子の発現調節に関して、いくつか報告されている。PGC-1α遺伝子の発現は、骨格筋において加齢とともに低下し、肥満者や肥満マウスにおいて抑制される。骨格筋のバイオブシーにより、健常者のサンプルと比較して、2型糖尿病患者ではPGC-1α遺伝子プロモーターのDNAメチル化が増加しており、PGC-1αのmRNAは低下し、ミトコンドリア量およびミトコンドリアを特徴づける遺伝子群の発現も低下していた。通常DNAメチル化はシトシン、グアニンと続くCpGの配列のシトシン塩基に生じるが、興味深いことにPGC-1α遺伝子プロモーターではCpG以外 (non-CpG) の配列のシトシンにメチル化が生じるというデータが示されている<sup>13)</sup>。



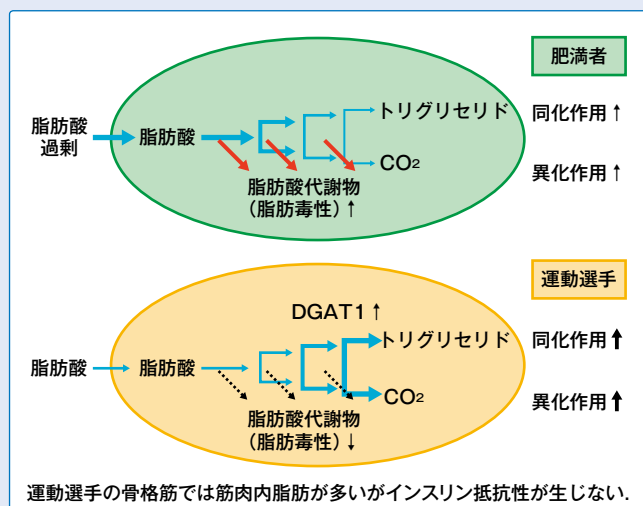


図6 肥満者と運動選手の骨格筋でのトリグリセリド合成とインスリン抵抗性に関するモデル(文献15改変)

運動により、骨格筋でトリグリセリド合成酵素であるDGAT1の発現量が増加する。その結果、筋肉内のトリグリセリド量は増加するが、トリグリセリド合成の基質であるセラミドやジアシルグリセロール量は低下し、セラミドやジアシルグリセロールなどによって引き起こされるインスリン抵抗性が改善される。すなわち、単なる筋肉内脂肪の量ではなく、脂肪構成成分の質がインスリン抵抗性を規定するという説である。

## 筋肉内脂肪に関して

従来、筋肉内脂肪量が骨格筋機能と関連することが指摘されており、肥満者や糖尿病患者においては筋肉内脂肪量とインスリン抵抗性が相関することが知られている。一方、持久的運動能力の高いマラソン選手のようなアスリートの骨格筋では、インスリン感受性が高いにもかかわらず筋肉内脂肪量が増大していると報告がある。このように、筋肉内脂肪は、骨格筋のインスリン感受性に関して善玉か悪玉か一見矛盾している(アスリート・パラドックス)<sup>14)</sup>。しかし、この問題を説明する報告がなされた。運動により、骨格筋でトリグリセリド合成酵素であるDGAT1の発現量が増加する。その結果、筋肉内のトリグリセリド量は増加するが、トリグリセリド合成の基質であるセラミドやジアシルグリセロール量は低下し、セラミドやジアシルグリセロールなどによって引き起こされるインスリン抵抗性が改善されるというものである。すなわち、単なる筋肉内脂肪の量ではなく、脂肪構成成分の質がインスリン抵抗性を規定するという説である(図6)<sup>15)</sup>。

## 骨格筋から分泌される因子による糖尿病への影響

骨格筋におけるエネルギー消費や糖取り込み自体が糖尿病の病態に影響することに加え、骨格筋から分泌される因子が他臓器に作用する可能性が示唆されている。Bostromらは、骨格筋でのPGC-1 $\alpha$ 発現増加がIrisinと呼ばれる蛋白質(ペプチド)の産生と放出を促進し、皮下脂肪中に存在する前駆脂肪細胞を褐色脂肪細胞に分化させてエネルギー消費量を増加させることを報告し、糖尿病発症抑制を含む、運動の多様で全身性の効果をPGC-1 $\alpha$ 依存的な骨格筋由来のホルモン様物質で説明する新概念が注目されている。

すなわち、PGC-1 $\alpha$ を骨格筋特異的に過剰発現する遺伝子改変マウスが肥満や糖尿病に耐性を示すことから、PGC-1 $\alpha$ が骨格筋に作用して、骨格筋から何らかの因子が分泌され他臓器に影響を及ぼす可能性について検討がなされた。そこで骨格筋から分泌される蛋白質としてIrisinを同定し、脂肪組織のエネルギー代謝および耐糖能を制御していることを下記の実験から示した。

まず、骨格筋特異的PGC-1 $\alpha$ 過剰発現マウスを用いて、脂肪組織の表現型を調べた。すると、鼠蹊部の白色脂肪組織が褐色脂肪組織様に変化し、熱産生を引き起こすuncoupling protein 1 (UCP1)の発現量が増加していた。UCP1は褐色脂肪組織に特異的に発現する蛋白質であり、褐色化のマーカーとされている。また運動させたマウスの白色脂肪組織でも同様の褐色化を観察し、運動による骨格筋のPGC-1 $\alpha$ の発現増加が、白色脂肪組織の褐色化に寄与していることを示唆した。次に、PGC-1 $\alpha$ により骨格筋で発現増加する遺伝子のなかから、バイオインフォマティクス的手法を用いて分泌蛋白質となる可能性のある因子を探索した。その中でfibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5)という膜蛋白質は、細胞外ドメインが切断され血中に分泌されると考

えられた。この細胞外ドメインはIrisinと名付けられた。血中Irisin濃度はマウスおよびヒトにおいて運動によって増加した。さらにFNDC5を過剰発現したマウスでは白色脂肪組織の褐色化が促進され、体重減少と耐糖能の改善が認められた。これらの結果から、Irisinは骨格筋から分泌され、脂肪組織のエネルギー代謝を調節するマイオカインであると結論づけられた<sup>16)</sup>。Irisinは、運動による肥満や糖尿病改善作用の一端を説明する因子として、これらの疾患の治療標的となることが期待されている。しかしながら、いまだ作用メカニズムには不明な点が多く残されており、今後の研究の進展が待たれる。

## おわりに

骨格筋は糖尿病と深い関わりがあり、創薬の標的としても注目されている。上記のIrisinに代表される骨格筋からの分泌因子の制御、あるいはAMPキナーゼ活性化剤、PGC-1 $\alpha$ の活性制御などが挙げられるが、いずれも実験室レベルの研究段階のものであり、今後の発展が期待される。一方、運動が糖取り込みを改善することから、運動の機能を模倣する治療薬（運動ミメティクス）として、とくにミトコンドリア機能改善を目指した研究がさかんになっている。骨格筋を標的とした2型糖尿病に関する創薬研究は今後ますます活発になることが予想される。

## 引用文献

- 1) DeFronzo RA *et al.*, *Diabetes*. 1987; 36(12): 1379-85.
- 2) DeFronzo RA, *Diabetes*. 1988; 37(6): 667-87.
- 3) Hu FB *et al.*, *JAMA*. 1999; 282(15): 1433-9.
- 4) Knowler WC *et al.*, *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393-403.
- 5) 三浦進司ほか, 運動療法の生活習慣病予防分子機序. 春日雅人(編), 生活習慣病がわかる. pp105-109, 羊土社, 2005.
- 6) Fujii N *et al.*, *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(5): E867-77.
- 7) Fujii N *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 273(3):1150-5.
- 8) Hatazawa Y *et al.*, *PLoS One*. 2014; 9(3): e91006.
- 9) Hickey MS *et al.*, *Am J Physiol*. 1995; 268(3 Pt 1): E453-7.
- 10) Lin J *et al.*, *Nature*. 2002; 418(6899): 797-801.
- 11) Miura S *et al.*, *J Biol Chem*. 2003; 278(33): 31385-90.
- 12) Arany Z *et al.*, *Cell Metab*. 2005; 1(4): 259-71.
- 13) Barrès R *et al.*, *Cell Metab*. 2009; 10(3): 189-98.
- 14) Stannard SR *et al.*, *J Physiol*. 2004; 554(Pt 3): 595-607.
- 15) Liu L *et al.*, *J Clin Invest*. 2007; 117(6): 1679-89.
- 16) Boström P *et al.*, *Nature*. 2012; 481(7382): 463-8.

## Profile

亀井康富 (かめい やすとみ)

1989年 京都大学 農学部 卒業

2012年 京都府立大学 生命環境科学研究科 教授, 現在に至る

小川佳宏 (おがわ よしひろ)

1987年 京都大学 医学部 卒業

2003年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子代謝医学分野 教授

2011年 東京医科歯科大学 糖尿病・内分泌・代謝内科 教授, 現在に至る