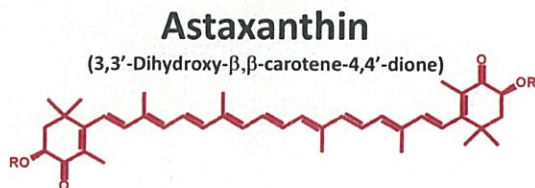


アスタキサンチンのインスリン抵抗性改善作用

富山大学大学院医学薬学研究部医学教育センター 准教授 石木 学

増加し続ける生活習慣病は国民の健康を蝕み、医療費の増加をもたらす国家予算の逼迫をきたす。故に、2型糖尿病、肥満症などの病態に基づく治療法、予防法の開発が急務である。肥満を伴う2型糖尿病の発症には、蓄積した内臓脂肪組織において、肥大した脂肪細胞に加えマクロファージの浸潤が認められさらに炎症性サイトカインの産生が著明に上昇していることから、局所の炎症が病態に深く関わっていることがわかってきた。糖代謝の面からは、インスリン感受性臓器におけるこれらのサイトカインによるインスリン抵抗性が高血糖の要因となる。すなわち、TNF α 、IL6などのサイトカインが、骨格筋、肝臓などの臓器においてインスリン作用を減弱するが、その機序として、これらのサイトカインが細胞内で酸化ストレスを引き起こし、産生された活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) がインスリン作用を障害することが報告されている。また、ROSの増加はミトコンドリア機能異常を惹起して糖・脂質代謝異常をもたらすことも知られている。このように、酸化ストレスは、様々な機序で肥満を伴う糖尿病に代表されるインスリン抵抗性疾患などの生活習慣病と深く関わっている。しかしながら ROS を消去し糖代謝異常を改善する効果的な方策はこれまで報告されていない。

アスタキサンチン (AX) はビタミンEの約100倍、 β カロチンの約40倍の抗酸化作用を有し、甲殻類魚類などで見出だされるカロテノイドに属するキサントフィルである。自身はプロオキシダントになりやすく、過度の還元作用がないことから、代表的な抗酸化剤であるVitamin CやEによる生理的な抗酸化力の抑制や α リポ酸によるインスリン自己免疫症候群の発症などの副作用の可能性は少ない。近年はヘマトコッカス藻からの大量生産が可能となり、紫外線により産生される一重項酸素の消去による皮膚の老化作用の防止や、眼精疲労の軽減作用が報告されている。他、筋肉疲労からの早期回復目的に世界中のトップアスリートが使用しており、高い安全性が示唆される。AXは強い脂質親和性を有し、シグナル伝達に関与する多様な分子が集積する細胞膜上のlipid raftsやミトコンドリア膜に移行するとされ細胞内シグナル伝達や糖脂質代謝に影響を与えることが示されている。



我々は、in vitroにおいて骨格筋のモデル細胞であるL6細胞で、AXはインスリンシグナルを増強する他、TNF α やパルミチン酸が産生する細胞内ROSを消去しインスリン抵抗性が改善されることを報告した(*Endocrinology*, 154, 2600-2612, 2013)、さらに、運動時に

活性化しインスリン非依存性に糖の取り込みを促進する AMPkinase (AMPk) のリン酸化を促進することを見出している。また、AX が高脂肪食負荷マウスにおいて、GTT (糖負荷試験)、ITT (インスリン負荷試験) の結果、*in vivo* での解析においてもインスリン抵抗性を改善して糖代謝を改善する知見を得ている。さらに Euglycemic-hyperinsulinemic clamp での glucose infusion rate の検討から骨格筋でのインスリン抵抗性が AX により改善し、ピルビン酸負荷試験による糖新生は AX により高度の脂肪肝を伴う 24 週間以降で抑制された。AX の遺伝子への影響を検討するために、6 週齢から AX を投与し、投与 10 または、20 週目で mRNA の発現の相違を比較すると、骨格筋において、1) サイトカイン IL6, IL15 の発現が促進し、2) 赤筋化が促進され (MCH1, MCHIIa の増加)、3) 代謝関連因子 Sirt1, PGC1 α , PPAR α の発現が促進し、4) ミトコンドリアでの β 酸化に特異的な因子 (CD36, Cpt1b, Mcad) や関連遺伝子 (UCP3, CytC, Uqcrl1) が増加し、さらに、5) 10 週目では上述の代謝関連遺伝子は肝臓で変化なく、骨格筋ではその多くが影響を受けていることを確認した。また、6) 20 週目では精巣上体脂肪において炎症関連遺伝子が AX により調節され、肥満による adiponectin の産生抑制が改善していた。これらより、骨格筋においては、AX は PGC1 α 等の代謝調節因子を修飾し 1) 筋繊維タイプの変化、2) 変化した繊維からの IL6、15 産生亢進、3) AMPk 等の活性化、4) β 酸化の亢進やミトコンドリア機能の改善、などを介し糖代謝作用を改善することが示唆される。一方、高脂肪食負荷早期には肝臓や脂肪組織での遺伝子発現への AX の影響が限定的であることから、肥満がもたらすインスリン抵抗性発生に至るプロセスにおいて、AX は脂肪蓄積が著明でない早期には主として骨格筋における Myokine 分泌や、遺伝子調節による β 酸化の亢進により、また脂肪蓄積が高度となる後期にはそれに加え脂肪組織からの Adipokine 分泌や Cytokine 産生に影響を与え、肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性の改善をもたらす可能性が示唆される。すなわち高脂肪食による肥満がもたらすインスリン抵抗性に対する AX の作用効果は経時的に標的組織によって異なることが考えられる。

富山県には多くのライフサイエンス関連機関が存在し、AX のような機能性に富んだ物質が研究および事業シーズとして大いに広く興味を持たれる環境にあり、実際に AX を世界的規模で精製、製品化している地元企業もある。抗酸化剤 AX による代謝改善作用機序の特異性をさらに詳細に明らかにすることで、酸化ストレスの軽減による糖代謝改善作用を有する創薬戦略が展開されることが大いに期待される。

《略歴》

学歴

1992年3月富山医科薬科大学医学部医学科卒業

1998年3月富山医科薬科大学大学院医学系研究科修了

職歴

1992年6月富山医科薬科大学附属病院 第一内科 医員

2002年7月 Programme in Cell Biology, The Hospital for Sick Children,
Research fellow (Canada, Toronto)

2005年10月富山大学医学部 内科学(1) 助教

2008年11月富山大学附属病院 専門医養成支援センター 特命准教授

2013年4月富山大学大学院医学薬学研究部 医学教育学 助教

2015年8月富山大学大学院医学薬学研究部 医学教育センター 准教授

所属学会

日本内科学会

日本糖尿病学会

日本内分泌学会

日本医学教育学会

日本病態栄養学会

American Diabetes Association

日本老年医学会

日本シミュレーション医療教育学会