

## Sponsored Lecture

## SL1

## インスリン様成長因子とインスリンの単独プレイと連携プレイ

高橋 伸一郎

東京大学大学院農学生命科学研究科

応用動物科学専攻・応用生命化学専攻動物細胞制御学研究室

インスリン様成長因子 (IGF) とインスリンは、構造をはじめ類似点が多いが、明らかに異なる性質も有している。例えば、インスリンは膵臓で産生され、主に糖やアミノ酸などの基質の刺激に応答して一過的に分泌される。これに対して、IGF の一つの分子種、IGF-I は肝臓をはじめ広範な組織で生合成され、分泌は構成的で、成長ホルモン (GH) ・インスリンなどのホルモンの刺激、十分なカロリー・タンパク質を含む食事を摂取した「良い」栄養状態などで、高レベルに維持される。体液中でインスリンは遊離型なのに対して、IGF は 6 種類のタンパク質 (IGFBP) と特異的に結合している。最終的にインスリンあるいは IGF は、標的細胞でそれぞれインスリン受容体あるいは IGF-I 受容体に主に結合し、受容体が内蔵しているチロシキナーゼの活性化を起点とした細胞内シグナル伝達経路を介して、広範な生理活性を発現する。その生理活性は、インスリンが糖・アミノ酸の取り込み促進、グリコーゲン合成・脂質合成の促進、糖新生の抑制など、代謝制御活性が強いものに対して、IGF は細胞増殖・分化の誘導、細胞死の抑制、細胞運動の促進、RNA 合成・タンパク質合成の促進など、細胞の運命を決定するような作用が強い点が特徴である。このように IGF とインスリンはそれぞれ異なる生理的意義を有しており、動物の発生、発達、成長、成熟、代謝制御、そして老化の進行などに重要な役割を果たしている。一方、IGF とインスリンは連携して機能していることも明らかになりつつある。直接的な相互作用の例として、インスリンは IGF-I の産生を増加させる、高濃度の IGF はインスリン受容体を介してインスリン活性を発揮するなどが挙げられる。また、成長ホルモン (GH) を介する相互作用として、IGF-I の低下が GRH-GH-IGF-I axis をアップレギュレーションし、GH の分泌を増加させる結果、インスリン感受性の低下を引き起こすことも示されている。更に、我々の実験動物を使った研究から、IGF とインスリンは連携して物質代謝の恒常性を維持していることがわかってきた。これまで我々は、タンパク質栄養状態の悪化が、IGF-I の産生・体液中の安定性・細胞内シグナル伝達を抑制し、IGF のタンパク質同化活性が抑制される結果、成長遅滞が起こることを明らかにしてきた。この際、肝臓ではインスリンシグナルが増強され、タンパク質同化の低下によって利用されなくなった糖を肝臓に脂肪として貯蔵、このため血糖値の上昇が起こらないことを、最近見出した。これらの一連の知見から、IGF とインスリンは、単独作用と連携作用を組み合わせ、動物の一生にわたって、生命維持に必要な同化作用を維持していると言える。

## SL2-1

## ソマトスタチンアナログと下垂体腫瘍：ソマトスタチン受容体サブタイプの役割

島津 章

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター

ソマトスタチンはヒツジ視床下部組織から環状構造をもつ 14 個のアミノ酸からなるポリペプチドとして同定された。成長ホルモンの分泌を抑制する因子としてソマトスタチンと名づけられたが、視床下部以外にも神経系・膵・消化管などに広く分布し、神経伝達物質、神経調節物質あるいは局所ホルモンとして作用している。生体内には N 端に伸びたソマトスタチン 28 も存在する。1992 年 Yamada らによりソマトスタチン受容体のクローニングが初めて報告された。ソマトスタチン受容体は G 蛋白共役型膜受容体で 1 型～5 型のサブタイプ (SSTR1～SSTR5) が存在する。SSTR1 と SSTR4, SSTR2 と SSTR3 および SSTR5 が類似している。リガンド選択性では、ソマトスタチン 14 は SSTR1～SSTR4 に高い親和性が、ソマトスタチン 28 は SSTR5 に親和性がある。ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドやランレオチドは SSTR2 に、パシレオチドは SSTR2 と SSTR5 に強い親和性がある。

ソマトスタチンは下垂体に対して、成長ホルモンおよび甲状腺刺激ホルモンの分泌を抑制する。病的状態 (アジソン病やネルソン症候群, 先端巨大症) では ACTH やプロラクチン分泌も抑制する。下垂体腺腫に対してもホルモン分泌抑制とともに腫瘍増殖抑制作用が認められる。これらの作用に関与する受容体サブタイプとその細胞内シグナル伝達機構が明らかにされつつあり、ソマトスタチンアナログの臨床応用とともに最近の進歩を紹介したい。

## SL2-2

## 膵・消化管神経内分泌細胞のホルモン分泌調節とソマトスタチンの抑制作用

高野 幸路

東京大学医学部 腎臓・内分泌内科

ソマトスタチンは神経内分泌細胞から分泌される多くのペプチドやアミンの分泌を強く抑制する。このことを利用してソマトスタチンアナログは多くの機能性膵消化管神経内分泌腫瘍による内分泌症状治療の第一選択薬となっている。ソマトスタチン受容体は神経内分泌細胞にユニバーサルに発現しており生理学的にホルモン分泌の負の制御因子として働いている。ソマトスタチンアナログは下垂体のGH産生腺腫、TSH産生腺腫、一部のACTH産生腺腫の治療に用いられており、その作用機構は電気生理学的研究により詳細に明らかになっている。作用点として、細胞膜の興奮性の抑制による細胞内へのカルシウム流入の抑制の機構が良く解明されている。最近ではカルシウム流入以降の機構に対する(遠位の)分泌抑制作用も推測され始めている。それに比べ、神経内分泌細胞におけるホルモン分泌の抑制機構の解明は不十分であり、研究が始まったばかりである。

本講演では、ソマトスタチンの神経内分泌細胞に対する抑制作用を、よく研究の進んでいる下垂体前葉細胞に対する作用と対比して解説し、一部臨床応用についても説明したい。

## SL3

## 病態メカニズムから考えた MR ブロックの重要性

西山 成

香川大学医学部薬理学

アルドステロンは腎遠位尿細管(集合管)に存在するミネラルコルチコイド受容体(MR)に作用してナトリウム・水代謝を体内に取り込む働きをする電解質調節ホルモンである。アルドステロン症では体内のナトリウム貯留を伴って高血圧を生じることが知られている一方で、MR拮抗薬がカリウム保持性利尿薬として頻用されてきた。これに対して最近、アルドステロンに対する研究は急展開を見せ、アルドステロンのMRブロックが脳・心血管や腎臓の病態を改善することが次々と明らかとなってきた。我々の基礎的な研究でも、MRが腎遠位尿細管以外の様々な細胞にも強く発現しており、アルドステロンが局所に発現するMRに結合して、直接血管や心筋・腎などの組織障害を生じることが証明された。さらに、それらアルドステロンの臓器障害作用は、古典的なゲノム作用のみならず、MRを介した非ゲノム作用や酸化ストレス亢進作用などを介していることが明らかとなった。一方で最近の基礎データでは、アルドステロン以外のステロイドホルモンやその他の因子も、MRを直接刺激することが示唆されている。今回は、アルドステロンによる脳・心血管・腎・代謝障害メカニズム、ならびに、MR拮抗薬の臓器保護効果について、我々の基礎実験データを中心に示し、最近の臨床エビデンスを概説することで、新しい概念の降圧薬としての選択的MR拮抗薬の可能性について考察する。

## インクレチン—基礎研究から臨床への展開

山田 祐一郎

秋田大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝・老年内科学

オリジナルの概念では、インクレチンとは消化管で産生されインスリン分泌を促進する因子である。消化管に発現する様々な因子が検索された結果、上部消化管の K 細胞から分泌される GIP (gastric inhibitory polypeptide)、ならびに下部消化管の L 細胞から分泌される GLP-1 (glucagon-like peptide-1) がインクレチンの候補であった。それぞれ作製された受容体欠損マウスでは糖負荷後早期のインスリン分泌が低下し血糖上昇がより顕著になることから、これらの消化管ホルモンが生体内でインクレチンとして糖代謝の恒常性を担っていることが確認された。また、新たな作用機序を持った血糖降下薬として、GLP-1 受容体作動薬や DPP IV 阻害薬という 2 つのクラスのインクレチン薬が開発され、2009 年からわが国でも臨床応用されるようになった。

一方、GLP-1 受容体や GIP 受容体は、膵島以外にも発現している。GLP-1 と GIP はインスリン分泌促進という膵作用では共通であるが、これら膵外組織における作用 (膵外作用) は全く異なる。たとえば GLP-1 は中枢神経系や胃などへの作用から食欲抑制ならびに体重減少に働くが、GIP は脂肪細胞への作用から脂肪蓄積ならびに体重増加に働くなど、各インクレチンは固有の作用を有することがわかってきた。GLP-1 受容体作動薬が GLP-1 シグナルを特異的に活性化するのに対し、DPP IV 阻害薬は GLP-1 と GIP の両方のシグナルを活性化することを考えると、膵外作用の違いが、前者が体重を減少させるが後者は体重に影響がないという薬効の違いに寄与しているものと想定される。GLP-1 や GIP の生理活性が解明されることで、インスリン分泌促進薬として開発されたインクレチン薬がさらに様々な病態への関わりが明らかになるであろう。