

II. PPAR α と疾患

5. アディポネクチン→PPAR α による糖尿病, 肥満改善

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
准教授

山内 敏正

同 糖尿病・代謝内科 教授

門脇 孝

[Summary]

日本だけでなく、世界的に2型糖尿病の患者数は、激増しており、大きな社会問題となっている。さらに、高脂肪食や運動不足などの生活習慣により、糖尿病・肥満症などのいわゆる「生活習慣病」も急増しており、その予防、根本的治療法・治療薬の開発は、急務である。

高脂肪食や運動不足などの環境因子などによって、肥満が助長され、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンとその受容体AdipoRの作用、例えばPPAR α 経路の活性化が低下することが、インスリン抵抗性、2型糖尿病・メタボリックシンドローム、肥満症、さらに動脈硬化などの原因になることを報告してきた。本稿では、アディポネクチンのPPAR α 活性化作用などによる異所性脂肪蓄積の低減などを介したインスリン抵抗性改善作用の発見から、最新のアディポネクチン受容体の立体構造の解明までを概説し、肥満症・2型糖尿病治療における今後の期待と展望について述べたい。

Key Words :

アディポネクチン □ AdipoR □ アゴニスト □ 立体構造 □
糖尿病

はじめに

糖尿病の患者数は、世界的に激増の一途をたどっている。国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation: IDF) の発表によると、2014年現在の世界の糖尿病有病数は、3億8,670万人に上る。20歳から80歳未満の成人の有病率は、8.3%で、まさに12人に1人が糖尿病有病者と推定されている¹⁾。さらに2035年までに5億9,190万人に増加すると予測されている。また、肥満も世界で増え続けており²⁾、過体重と肥満の人の数は、2013年には、21億人にまで増加したことが世界肥満実態 (Global Burden of Disease: GBD) 調査によって発表された。肥満は、インスリン抵抗性を基盤として、耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧といったいわゆるメタボリックシンドロームを引き起こし、その結果、心血管疾患の発症頻度が高くなることが明らかになっている。このメタボリックシンドロームは、2型糖尿病の高リスク群としてとらえられ、現代の大きな社会問題となっている糖尿病患者急増という実態を受け、肥満・インスリン抵抗性・糖尿病、さらには合併症の原因解明とそれに立脚した根本的な予防法や治療法の確立が重要であり、急務である。われわれは、肥満にともなうアディポネクチンとその受容体AdipoRの作用低下がPPAR α 活性化の低下などを介して、生活習慣病の原因となり、逆に増強させることが、肥満にともなう糖尿病や動脈硬化を改