

3. ケトン体による脂肪細胞機能制御

助教 西谷 重紀, 准教授 福原 淳範, 教授 下村伊一郎

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学

▼ Summary

近年、ケトン体3HBAはグルコース欠乏状態における代替エネルギーとしての役割のみならず、グルコース充足状態ではシグナル因子として、 β -hydroxybutyrylationやヒストン脱アセチル化阻害などによりエピジェネティックなヒストン修飾を誘導したり、GPCRのリガンドとして作用するなど、さまざまな作用を発揮する報告が散見される。筆者らの検討では、3HBAは白色脂肪細胞において β -hydroxybutyrylationによるヒストン修飾を介してアディポネクチン遺伝子発現を増加させることが示唆された。また、ケトン体合成酵素Hmgcs2が肝臓以外の細胞でも発現しており、各々の細胞で起こるケトン体生合成がそれらの細胞自体に影響している可能性も想定される。

▼ Key Words

3HBA, アディポネクチン, Hmgcs2, β -hydroxybutyrylation, 酸化ストレス

○ はじめに

ケトン体とは3-ヒドロキシ酪酸(3-hydroxybutyric acid: 3HBA)、アセト酢酸、アセトンの総称であり、生体内では脂肪酸酸化や生体内脂質生成(*de novo* lipogenesis)、クエン酸回路、糖新生、ステロール生合成といったさまざまな代謝経路と複雑に関連している。ケトン体の生合成に関しては、肝臓のミトコンドリアで脂肪酸酸化により生成されたアセチルCoAを基質として、ケトン体合成酵素Hmgcs2 (Hydroxy-Methyl Glutaryl CoA Synthase 2)により、まずはアセト酢酸が生成される。多くのアセト酢酸は還元されて3HBAに代謝されるが、アセトンは揮発性であり生成されても呼気中に排泄されるため、血中には主に3HBAが存在する。生理的状态においては、絶食や激しい運動後、飢餓

状態、低炭水化物ダイエット、新生児期、妊娠期など、グルコースが欠乏・枯渇した状態では血中濃度が増加して代替エネルギーとなる一方、臨床においては、糖尿病ケトアシドーシスなどインスリン欠乏状態で血中濃度が著増して代謝性アシドーシスの病態形成因子となることが知られており、健常成人での血中総ケトン体濃度が約100~250 μ M、24時間の絶食や激しい運動後でも1mM程度までの上昇を認めるのに対して、糖尿病ケトアシドーシスに至っては10~20mM程度まで達すること¹⁾も、しばしば経験する。

しかし近年、大規模臨床試験であるEMPA-REG OUTCOME[®]試験により2型糖尿病患者にSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンを投与すると心血管死や心不全による入院が減少することが報告され²⁾、機序としてケトン体による心筋保護作用が示唆されたことから³⁾,