

# 特集 アディポサイエンス・フロンティア

## II アディポサイエンス・トランスレーショナル ④ 臓器連関のフロンティア

宇野 健司 Kenji Uno (東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野院内講師)

片桐 秀樹 Hideki Katagiri (東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野教授)

● key words アミノ酸/mTOR/neuronal signals/脂質代謝

### はじめに

飽食の現代において、摂取カロリー増加と運動不足による消費エネルギー低下に基づく肥満を背景にしたメタボリックシンドロームの増加が、社会的・医療経済的にも問題となっている<sup>1)2)</sup>。その病態は遺伝・環境素因など複合的な因子から成り、発症基盤につながるメカニズムを解明することは未来の医療を考えた上で重要な鍵となる。

本来、生体内のホメオスタシスは、おのおのの臓器が相互に連携し機能することで維持される。昨今、個体の代謝を考える上で、こうした臓器連関の重要性が認識されてきた。特に、脳を中枢とした自律神経ネットワークから成る多様な臓器連関により、糖・脂質・エネルギー代謝が調節されることが世界的に証明されてきた<sup>3)4)</sup>。また、臓器から発せられる代謝に関わるシグナルが、この神経ネットワークを介することで生体の恒常性維持とともに、かえって病態生理に関与しうることも解明された。

本稿では、全身の糖・エネルギー代謝や脂質代謝という観点に立ち、肝臓からの神経シグナル由来の臓器連関がもつ生理的・病態的意義を論述してみたい。最近、肝臓におけるアミノ酸代謝に由来する神経シグナルが脂質代謝を制御し、肥満に際してみられる脂質代謝異常に関わるという新しい機構をわれわれは解明した。これは、神経を介した臓器連関がアミノ酸-脂質という栄養素間の代謝連関を司るという新たな生体内システムを構築することを示してお

り、この点に関しても論述したい。

### I. 神経による臓器連関

哺乳動物の個体の代謝は、各臓器が調和を保ち相互作用することで制御され、この連携は生体としてのホメオスタシスの維持に根源的な役割を担う。この臓器間の連携は、生体内で産生される生理活性分子（脂肪組織から分泌されるアディポカイン<sup>5)</sup>や、肝臓から分泌されるヘパトカイン<sup>6)</sup>など）と、自律神経により構築されたネットワーク<sup>3)4)</sup>により調節される。このように液性因子あるいは神経因子のおのおのの観点からみても、個体としての代謝制御を司る臓器連関は、いまや世界的に注目される領域となり、またさまざまなメカニズムが解明されてきた。

本来、脳が中枢的統括の役割を担うことで、神経による臓器間の調節機構が成り立つと考えられる。代謝の領域でも脳に目を向けることで、視床下部には糖・脂質・レプチンシグナルなどの多様な代謝変化を感知するシステムが存在し、迷走神経（遠心路）を介して肝臓での糖新生や脂質合成を調節する機構が解明された<sup>7)8)</sup>。一方で、肥満の病態では、こうした脳内での感知システムの制御異常がもたらされ、肥満に伴う糖尿病の増悪や脂質代謝異常につながる病態生理が示された<sup>7)8)</sup>。

われわれは、体内各部位から脳へ向かう求心路が全身の代謝に影響を及ぼす可能性を想定し、最初に脂肪組織から