

ステロイドによる糖尿病発症メカニズムの一端を解明

大阪大学の研究グループは、ステロイドによって生じる糖尿病等の代謝異常に脂肪細胞のグルココルチコイド受容体が寄与することを明らかにした。

ステロイドはアレルギー性疾患といった様々な疾患の治療薬として用いられる一方、副作用として糖尿病などの代謝異常や脂肪肝などを引き起こすことが知られていた。しかし、ステロイドは全身に作用するため、どの臓器の影響でこのような副作用が生じるかは不明な点が多く、解明が待たされていた。

研究グループは、ステロイドの受容体であるグルココルチコイド受容体に着目し、脂肪細胞特異的なアディポネクチンプロモータ Cre を用いて、脂肪細胞特異的にグルココルチコイド受容体を除去した遺伝子改変マウスを作成した。この遺伝子改変マウスに対してステロイドを投与したところ、脂肪組織が肥大する一方、肝臓への脂肪蓄積が減少し、インスリン抵抗性が改善されたことから、健康的肥満が誘導されていることが分かった（図1）。

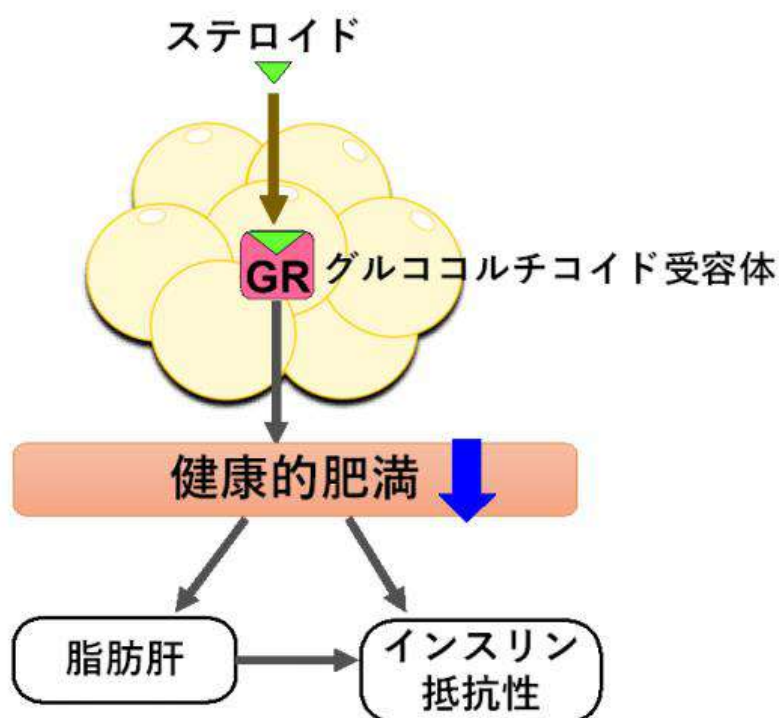


図1 ステロイドの脂肪細胞グルココルチコイド受容体への作用
ステロイドが脂肪細胞のグルココルチコイド受容体に作用すると、健康的肥満が抑制され、脂肪肝や糖尿病・インスリン抵抗性を引き起こす。

健康的肥満が誘導されるメカニズムを、脂肪細胞特異的にグルココルチコイド受容体を除去した遺伝子改変マウスを用いて調べたところ、以下のことが明らかとなった。

1. 脂肪細胞では、コラーゲンがターンオーバーすることにより脂肪が蓄積していく。脂肪細胞特異的にグルココルチコイド受容体を除去した遺伝子改変マウスでは、遺伝子改変していないマウスと比較して、コラーゲンに関連する遺伝子の発現が上昇していた。つまり、グルココルチコイド受容体によってコラーゲンに関連する遺伝子の発現が抑制され、これによって脂肪細胞への脂肪の蓄積が妨げられていることが示唆された。

2. 脂肪細胞は、その前駆体である前駆脂肪細胞を経て成熟化する。遺伝子改変マウスでは、前駆脂肪細胞の増殖が促進していた。つまり、ステロイドは、脂肪細胞のグルココルチコイド受容体によって、前駆脂肪細胞の増殖を抑制していることが示唆された。

3. ATGL は脂肪を分解する機能を持っている。遺伝子改変マウスでは、この ATGL の遺伝子の発現が低下していた。つまり、グルココルチコイド受容体は、ATGL によって脂肪を分解していることが示唆された。

4. グルココルチコイド受容体の発現が上昇すると、時計遺伝子 **Per1** の発現も上昇することが本研究結果から分かった。siRNA を用いて **Per1** をノックダウンさせると糖取り込みが上昇することから、グルココルチコイド受容体は **Per1** を介して糖取り込みを抑制することを示唆した。

本成果により、ステロイドによって代謝異常の副作用が起こるメカニズムの一端が明らかとなった。これにより、ステロイド糖尿病に対する新たな創薬につながることを期待される。

本研究成果は、米国科学誌「**Endocrinology**」にて1月15日にオンライン公開され、3月号に掲載された。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文 http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190228_1