

1 型糖尿病の治療に朗報！ ～レプチンによる新規治療法を発見～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学総合保健体育科学センター保健科学部 坂野 僚一 准教授らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科の有馬 寛 教授らとの共同研究で、脂肪細胞から分泌されるレプチン^{注1)}というホルモンを使用する 1 型糖尿病^{注2)} の治療法を新たに発見しました。

本研究グループは、インスリン依存性糖尿病^{注3)} (IDDM: 1 型糖尿病) の治療において、インスリンを使用しない治療法を開発しました。IDDM のモデルマウスに、レプチンとレプチンの作用を増強する薬剤 (=PTP1B ^{注4)} 阻害剤) を組み合わせて投与すると、インスリンを使用しなくても血糖値が正常化することを見出しました。

この治療方法が臨床応用された場合、これまでの治療で行われていたインスリン皮下注射の使用回数や使用量が減り、インスリン治療で生じる低血糖の頻度が減ると共に、体重増加のリスクが軽減されること等が期待されます。

本研究成果は、2022 年 6 月 24 日付アメリカ科学雑誌「Diabetes」に掲載されました。

本研究は、IDDM に罹患した患者および患者家族によって設立された NPO 法人日本 IDDM ネットワークから研究助成を得て、将来の臨床応用に向けた更なる研究が行われます。この研究助成は、「循環型研究資金」の新たな助成制度であり、国内の採択としては 3 例目となります。

【ポイント】

- ・インスリン依存性糖尿病（IDDM）は1型糖尿病で認められる病態で、治療方法はインスリンの補充が原則である。一方、インスリン治療を除けば治療法の選択肢に乏しく、インスリン使用に伴う副作用など、解決すべき新たな課題が指摘されている。
- ・脂肪細胞から分泌されるレプチンというホルモンは、IDDMモデルマウスに中枢投与すると糖代謝が正常化することは既に報告されていたが、末梢から投与した場合の糖代謝改善作用は限定的であった。
- ・レプチンシグナルは、protein-tyrosine phosphatase 1B（PTP1B）という酵素によって負の調節を受けており、PTP1B阻害剤を投与するとレプチンシグナルは亢進（こうしん）することが知られている。
- ・IDDMモデルマウスにレプチンとレプチン作用増強剤（＝PTP1B阻害剤）を末梢から併用投与すると、糖代謝が正常化することを見出した。糖代謝改善の機序として、レプチンは視床下部弓状核のPOMCニューロンに作用し、自律神経系を介して末梢臓器における糖取り込みを促進することが確認された。

【研究背景と内容】

1. 背景

1921年のインスリンの発見によって1型糖尿病は死の病ではなくなりました。一方、インスリン治療に関する新たな課題として、①一生に渡る頻回の皮下注射を余儀なくされる、②低血糖、異所性脂肪の蓄積および動脈硬化といった副作用の出現、③インスリン製剤や血糖モニタリングデバイスの進歩にもかかわらず血糖コントロールが困難、④インスリン製剤に対してアレルギーが生じたときに他の薬剤の選択肢がない、⑤インスリンを除けば治療法の選択肢に乏しい、といった問題点が挙げられています。

インスリン依存性糖尿病（IDDM）は主として1型糖尿病で認められる病態です。齧歯類の研究において、脂肪細胞から分泌されるレプチンをIDDMモデル動物に中枢投与すると、インスリンを使用しなくても糖代謝が正常化することが知られています。また、インスリンとは異なりレプチン投与では低血糖のリスクが低く、脂肪合成も抑制されます。更に、インスリンと同様にレプチン投与は、IDDMの重篤な合併症であるケトアシドーシス（糖尿病昏睡のひとつ）を改善します。一方で、レプチンを末梢から投与した場合、齧歯類およびヒトの研究において糖代謝改善効果は限定的であったため、臨床応用は困難と考えられていました。

Protein-tyrosine phosphatase 1B（PTP1B）はヒト胎盤から抽出された最初のPTPで、全身に広く発現している分子量50kDaの酵素であり、チロシン（神経伝達物質の原料で非必須アミノ酸の一種）の脱リン酸化を介して、レプチン受容体シグナルを阻害することが知られています。PTP1B欠損下では、中枢におけるレプチン受容体シグナルは亢進することが知られていることから、本研究では、IDDMモデルマウスにレプチンとレプチン受容体シグナル増強剤であるPTP1B阻害剤を併用投与した場合、糖代謝が改善するのではないかと仮説を立てて検証しました。

2. 研究成果

(1) IDDM 化した PTP1B 欠損マウスにレプチンを末梢投与すると糖代謝は改善する

PTP1B 欠損マウス (KO) および野生型マウス (WT) に streptozotocin (STZ) ^{注5)} を投与して IDDM モデルを作成し、レプチンを末梢から投与したところ、WT では若干の糖代謝の改善を認めたものの、健常マウスと比較すると依然として有意な高血糖状態が続いていましたが、KO ではレプチン投与により健常マウスと同等レベルまで糖代謝が改善しました。

(2) IDDM 化した PTP1B 欠損マウスにレプチンを中枢投与すると糖代謝は改善する

IDDM 化した KO および WT に、末梢から投与しても全く糖代謝に影響を与えない極めて少量のレプチンを中枢から投与したところ、WT と比較して KO において有意な糖代謝改善を認めました。

(3) IDDM 化した野生型マウスにレプチンおよび PTP1B 阻害剤を末梢から併用投与すると糖代謝は改善する

IDDM 化した WT に、それぞれレプチン単独投与、PTP1B 阻害剤単独投与、もしくはレプチンおよび PTP1B 阻害剤を併用投与して糖代謝を各群間で比較検討したところ、レプチンもしくは PTP1B 阻害剤単独投与群では、無治療群と比較すると若干の糖代謝の改善を認めましたが、健常マウスと比較すると有意な耐糖能障害を示しました。一方、レプチンおよび PTP1B 阻害剤併用投与群は、健常マウスと同等レベルまで糖代謝の改善を認めました (図 1)。

(4) レプチンは PTP1B の欠損によって作用が増強し、交感神経系における β -アドレナリン受容体シグナルを介して末梢臓器における糖の取り込みを促進する

IDDM 化した KO と WT にレプチンを末梢投与すると、筋肉および褐色脂肪における 2-deoxyglucose (2DG) ^{注6)} の取り込みは KO で WT と比較して有意に上昇しますが、 β ブロッカーを投与すると、両群とも 2DG の取り込みは有意に低下し、両群間で 2DG の取り込みに有意差を認めませんでした。また、褐色脂肪組織に入る交感神経を切断した場合でも、 β ブロッカーを投与した時と同じ結果が得られました。

(5) IDDM モデルにおいて POMC ニューロンの PTP1B が糖代謝を調節する

レプチンが作用する脳内の標的ニューロンを調べる目的で、視床下部弓状核に存在する pro-opiomelanocortin (POMC) ニューロンもしくは agouti-related peptide (AgRP) ニューロン特異的に PTP1B を欠損させたマウスを作成し (それぞれ P-KO および A-KO)、STZ を投与して IDDM モデルを作成し、同様に IDDM 化した WT とともに、レプチンを末梢から投与して糖代謝の変化を比較検討しました。A-KO は WT と比較して糖代謝の改善作用に有意差を認めませんでした。P-KO は WT と比較して有意な糖代謝改善を認めました。

(6) まとめ

IDDM モデルにおいて、レプチンは中枢に作用し自律神経を介して末梢臓器における糖の取り込みを促進します。レプチンの作用は PTP1B 阻害剤の併用投与により促進されるため、IDDM モデルの治療においてインスリンを使用することなく、レプチンと PTP1B 阻害剤の併用投与で糖代謝は改善することが本研究で確認されました。

(図 2)

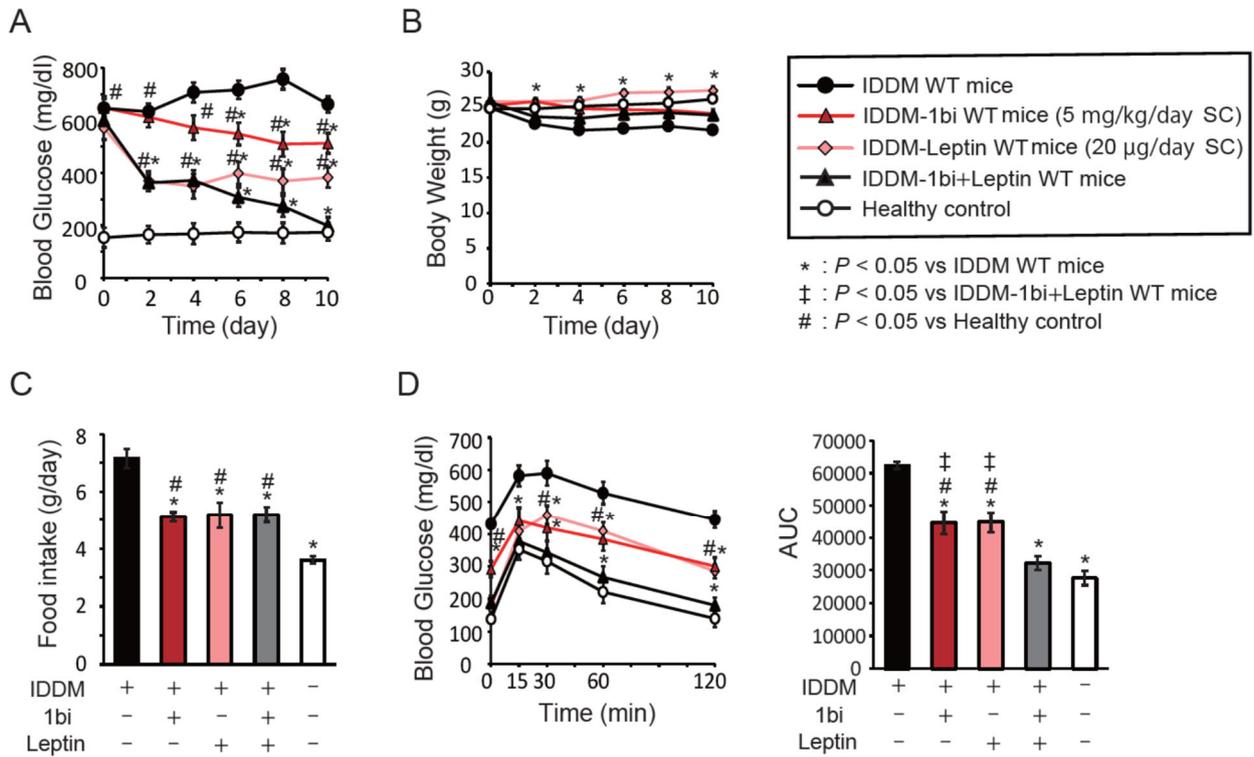


図 1 PTP1B 阻害剤の併用投与によりレプチン作用は増強し IDDM の糖代謝を改善する。
 WT : 野生型マウス 1bi : PTP1B 阻害剤 Leptin : レプチン SC : 皮下投与

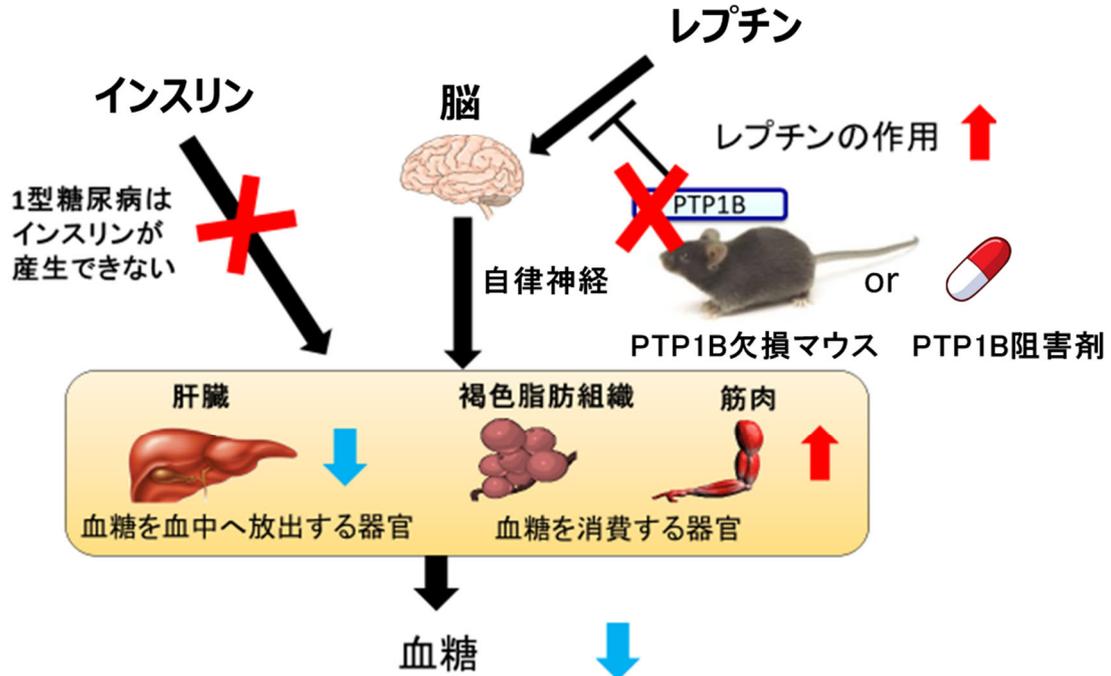


図 2 本研究の概要図

レプチンは脳に作用し自律神経を介して肝臓における糖の産生を抑制するとともに、末梢の各臓器で糖の取り込みを促進する。レプチンを PTP1B 欠損マウスへ投与、もしくは野生型マウスで PTP1B 阻害剤を併用で投与するとレプチン作用が増強し、1 型糖尿病モデルマウスにおいてインスリン非投与下であっても糖代謝を改善する。

3. 今後の展開

本研究結果では、インスリン依存性糖尿病の治療において、レプチンと PTP1B 阻害剤の併用投与によりインスリンを使用しなくても糖代謝は改善することが初めて示されました。臨床応用するにあたり様々な検証が必要となりますが、本研究結果は、治療法の選択肢に乏しいインスリン依存性糖尿病に対し新規治療法として将来的に使用される可能性があります。

【用語説明】

注 1) レプチン :

白色脂肪組織で産生される 16kDa のポリペプチド。血中レプチン濃度は脂肪量に比例して増減し、中枢に作用して食欲を抑制しエネルギー消費を亢進することで体重を減少させる作用がある。

注 2) 1 型糖尿病 :

主に自己免疫を基礎にした膵臓 β 細胞の破壊により生じる糖尿病。HLA などの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起こる。通常は絶対的インスリン欠乏に至るため、インスリン治療が原則である。

注 3) インスリン依存性糖尿病 :

糖尿病において、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためにインスリン治療が不可欠の病態。

注 4) PTP1B :

Protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) はヒト胎盤から抽出された最初の PTP で、全身に広く発現している分子量 50kDa の酵素であり、チロシンの脱リン酸化を介してレプチン受容体シグナルを阻害する。

注 5) streptozotocin (STZ) :

天然由来の有機化合物であり、特に哺乳類の膵臓 β 細胞への選択的毒性を持つ。動物実験用試薬として、高用量で 1 型糖尿病、低用量で 2 型糖尿病のモデル動物を作成する際に用いられる。

注 6) 2-deoxyglucose (2DG) :

動物実験で、細胞内への糖取り込み量を測定する際に用いられる。2-DG は、細胞のグルコーストランスポーターによって取り込まれるが解糖系による代謝を受けない。細胞内に残留した 2DG を定量することで細胞の糖取り込み能力を評価する。

【論文情報】

雑誌名 : Diabetes

論文タイトル : Protein tyrosine phosphatase 1B deficiency improves glucose homeostasis in insulin-dependent diabetes mellitus treated with leptin

著者 : Yoshihiro Ito¹, Runan Sun¹, Hiroshi Yagimura¹, Keigo Taki¹, Akira Mizoguchi¹, Tomoko Kobayashi¹, Mariko Sugiyama¹, Takeshi Onoue¹, Taku Tsunekawa¹, Hiroshi Takagi¹, Daisuke Hagiwara¹, Shintaro Iwama¹, Hidetaka Suga¹, Hiroyuki Konishi³, Hiroshi Kiyama³, Hiroshi Arima¹, Ryoichi Banno^{1,2*}

1 Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-Ward, Nagoya, 466-8550, Japan

2 Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-Ward, Nagoya, 464-8601, Japan

3 Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-Ward, Nagoya, 466-8550, Japan

* Corresponding author

DOI: 10.2337/db21-0953

URL: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/doi/10.2337/db21-0953/147141/Protein-Tyrosine-Phosphatase-1B-Deficiency?redirectedFrom=fulltext>