

運動中の筋肉と似たような代謝状態の変化を引き起こす薬物を発見

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部総合薬学研究推進室の宮本理人特任助教、徳島大学ヘルスバイオサイエンス医薬品機能生化学分野の土屋浩一郎教授、京都大学大学院人間・環境学研究科の林達也教授らの研究グループは、体内の化合物の変化を網羅的に解析可能なメタボローム分析という新たな技術を用い、AICAR という薬物により AMPK という酵素を活性化させると、収縮したときの骨格筋と非常によく似た代謝状態の変化が起こることを明らかにしました。本研究は米国生理学会の学会誌、細胞生理学(American Journal of Physiology-Cell Physiology)に掲載され、Proteomic and Metabolomic Approaches to Cell Physiology and Pathophysiologyとして特集されています。

(報道概要)

運動療法は糖尿病や肥満、メタボリックシンドロームなどの予防や治療に臨床的に幅広く用いられています。京都大学の林達也教授らの研究グループは、筋収縮時に強く活性化される AMPK という酵素の活性化剤である AICAR という薬物を用いると、骨格筋への糖の取り込み促進が起こることから身体運動による血糖値降下作用における AMPK の重要性を 1998 年に世界に先駆けて発表していました。本研究グループは今回、体内の化合物の変化を網羅的に解析可能なメタボローム解析という新たな技術を用い、試験管内で収縮する単離骨格筋内の化合物の変化を世界で初めて網羅的に解析することに成功しました。また、試験管内で AICAR により刺激した単離骨格筋を同様に解析し、比較分析したところ、AICAR は糖取り込みの促進を引き起こすだけでなく、糖代謝や核酸代謝を中心に、骨格筋収縮時と極めて類似した化合物の変化を幅広く引き起こすことを明らかにしました。また、アミノ酸代謝の一部など、AICAR 刺激では模倣できない代謝経路があることも解明しました。AMPK を活性化させる薬剤は糖尿病などの代謝疾患の治療薬として現在、世界中で開発が進められており、近い将来、運動療法と似たような効果を薬物治療により実現できるかもしれません。

詳細については別紙資料参照

本件について、取材の上、報道いただきますようお願いいたします。

お問い合わせ先

<本研究内容について>

徳島大学 ヘルスバイオサイエンス研究部

総合薬学研究推進室 特任助教

宮本理人 tel; 088-633-7252

licht\_corresp2011[at]yahoo.co.jp

## 研究の背景

運動療法は糖尿病や肥満、メタボリックシンドロームなどの予防や治療に臨床的に幅広く用いられています。特に糖尿病においては、運動することで血糖値を下げるホルモンであるインスリンが効きやすくなるだけでなく、筋収縮そのものが骨格筋への糖の取り込みを促進し、血糖値を下げるのが古くより知られていました。京都大学の林達也教授らの研究グループは 1998 年に、筋収縮時に強く活性化される酵素の一つ、AMPK という分子の活性化剤である AICAR という化合物で骨格筋を刺激すると、筋収縮時と同様に骨格筋への糖の取り込み促進が起こることを発見し、身体運動によって生じる血糖値降下作用における AMPK の重要性を世界に先駆けて発表していました。以降、AMPK は糖尿病を始めとする様々な代謝疾患の治療標的分子として世界中で注目を浴びてきましたが、一方で、遺伝子改変により AMPK の機能を壊したマウスにおいても筋収縮による糖の取り込みが生じるなど、筋収縮時の代謝変化における AMPK の意義を疑問視する報告もなされていました。身体運動は個体レベルで代謝状態を変化させるもっとも重要な生理学的刺激の一つであることから、身体運動が引き起こす体内の代謝物質の変化やその分子メカニズムの解明はメタボリックシンドロームなどの代謝疾患の予防や治療の鍵となることが期待されています。

## 今回の発見と社会的意義

徳島大学の宮本理人特任助教、土屋浩一郎教授、京都大学の林達也教授らからなる本研究グループは今回、体内の化合物の変化を網羅的に分析可能なメタボローム解析という新たな技術を用い、収縮する単離骨格筋内の化合物の変化を世界で初めて網羅的に解析することに成功しました。

その結果、筋収縮によって制御される代謝経路の新たな変化が見出されました。また、AMPK の活性化剤、AICAR を用いて刺激した単離骨格筋を同様に解析し比較分析したところ、AICAR は糖取り込みの促進を引き起こすだけでなく、糖代謝や核酸代謝を中心に、骨格筋収縮時と極めて類似した代謝状態の変化を幅広く引き起こすことが明らかとなりました。これらの結果は、筋収縮時における骨格筋内の代謝状態の変化において、AMPK が広範囲にわたり重要な働きを担っていることを示唆しており、現在糖尿病などの代謝疾患に対する治療薬を目指して世界中で開発競争が進められている、AMPK を活性化させる薬剤が身体運動の効果を幅広く模倣する運動療法模倣薬となる可能性を示しています。代謝疾患を中心にさまざまな病気の予防や治療として身体運動が有用なことはよく知られていますが、入院中の患者さんはもちろん、健常人でも習慣的に身体運動を行うことは難しいことです。薬物により身体運動と似たような効果を得られれば病気の治療や健康維持に極めて有用と考えられます。

またこれらの解析から、アミノ酸代謝の一部など、AICAR 刺激では模倣できない代謝経路があることも判明しました。これらの代謝経路を変化させるような薬剤と AMPK の活性化剤を併用することで身体運動により近い効果を実現したり、それぞれの副作用の発生を抑えたり出来るようになるかもしれません。

## キーワード

**AMPK (5'AMP-activated protein kinase);** 筋収縮時など、細胞内のエネルギー状態が低下したときに増加する、AMP により活性化される酵素の一つであり、細胞内エネルギー状態のセンサーとして働く分子と考えられています。近年、糖代謝や脂質代謝、食欲の制御など、細胞レベルから個体レベルに至るまで様々な組織におけるエネルギー代謝状態を制御するマスタースイッチとして働くことが解明されてきています。

**メタボローム解析;** 生体内には DNA や RNA といった核酸やタンパク質などの高分子だけでなく、アミノ酸、糖やそれらの合成や分解過程の途中にある分子など、極めて多くの低分子化合物が存在しています。これらの分子の状態を総体的にメタボロームと呼びます。近年、急速に発達した分析技術により、これらの低分子化合物を網羅的に定量することが可能とな

り、メタボローム解析あるいは、メタボロミクス解析と呼ばれています。2008年には科学技術振興機構の報告書の中で、日本が欧米に先行する技術分野の1つとして選ばれています。この解析には様々な分析手法が応用されていますが、本研究では電気泳動と質量分析を組み合わせた手法を採用しております。

**AICAR (5-Aminoimidazole-4-carboxamide 1-beta-D-Ribofuranoside)**; 核酸の誘導体の一つで、AMP と類似した構造を有しています。AMPK を活性化することが出来る薬物の一つとして古くよりよく用いられている化合物です。

### 論文情報

本研究内容は米国生理学会が発行する学会誌、米国生理学会誌—細胞生理学 (American Journal of Physiology - Cell Physiology) に掲載され、Proteomic and Metabolomic Approaches to Cell Physiology and Pathophysiology として特集されています。

### **AICAR stimulation metabolome widely mimics electrical contraction in isolated rat epitrochlearis muscle**

Licht Miyamoto , Tatsuro Egawa , Rieko Oshima , Eriko Kurogi , Yosuke Tomida , Koichiro Tsuchiya , Tatsuya Hayashi

American Journal of Physiology - Cell Physiology, Vol. 305, no. 12, C1214-C1222.

DOI: 10.1152/ajpcell.00162.2013

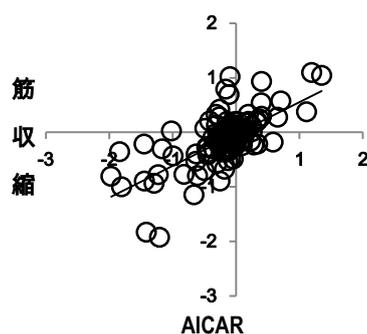


図1 筋収縮時と AICAR 刺激時における骨格筋内の分子の変化