

トピックス

脂肪細胞におけるアデノシンのインスリン様作用について

愛媛大学医学部医化学第二

森本 千恵

愛媛大学医学部附属実験実習機器センター

亀田 健治, 辻田 隆広

熊本県立大学環境共生学部食・健康環境学専攻

奥田 拓道

はじめに

脂肪細胞におけるインスリンの作用は、脂肪分解抑制、脂肪合成促進および糖代謝の促進が知られており、これらを指標としてさまざまなインスリン様作用物質の探索が行われてきた^{1,2)}。

食品に含まれる核酸は経口摂取された後、ヌクレアーゼによって加水分解を受けてヌクレオチドになり、さらにホスファターゼによってヌクレオチドに分解され、胃腸管から主としてヌクレオチドの構造で吸収される³⁾。そこで、脂肪細胞における脂肪分解・合成および糖代謝を指標とした外因性のヌクレオチド、特にアデノシンのインスリン様作用について示す。

1. 脂肪分解および脂肪合成に対する影響

ラットの副睾丸脂肪細胞にノルエピネフリンを添加すると脂肪分解が亢進する。これにアデノシンを添加すると、濃度依存的にノルエピネフリンによる脂肪分解の亢進を阻害した(図1-A)。アデノシンデアミナーゼを用いて内在

性のアデノシンを除き、アデノシンのアナログであるR(-)-N⁶-(2-phenylisopropyl)-adenosineやGR79236(N-[1S trans-2-hydroxycyclopentyl]adenosine)を作用させると、同様に脂肪分解は抑制される^{4,5)}。またアデノシンは、インスリン非存在下でも脂肪細胞における脂肪合成を促進し、さらにインスリンによる脂肪合成の亢進を増強した(図1-B)。アデノシンは脂肪細胞においてアデノシン受容体(A1-AR)

に結合してアデニル酸シクラーゼを阻害し、サイクリックAMP(cAMP)の生成を抑制することによって脂肪分解を阻害すると考えられている⁶⁾。しかしわれわれは、脂肪細胞における脂肪分解はcAMPをセカンドメッセンジャーとしたホルモン感性リパーゼの活性化だけでは説明できないことを証明しており⁷⁾、アデノシンの脂肪分解抑制作用においてはA1-ARを介さないほかのメカニズムによる可能性も考えられる。

2. 糖代謝に対する影響

脂肪細胞において、アデノシンはインスリン非存在下でも2-deoxy-D-glucose(2DG)の取り込みを促進したが、インスリンによる2DGの取り込み促進は増強しなかった(図2-A)。またアデノシンは、glucose transporter type 4(GLUT 4)の細胞内から細胞膜への移行に対しても同様にインスリン非存在下で促進し、インスリン存在下では影響を及ぼさなかった(図2-B)。これらの結果より、アデノシンは糖代謝においてはインスリンと同様に

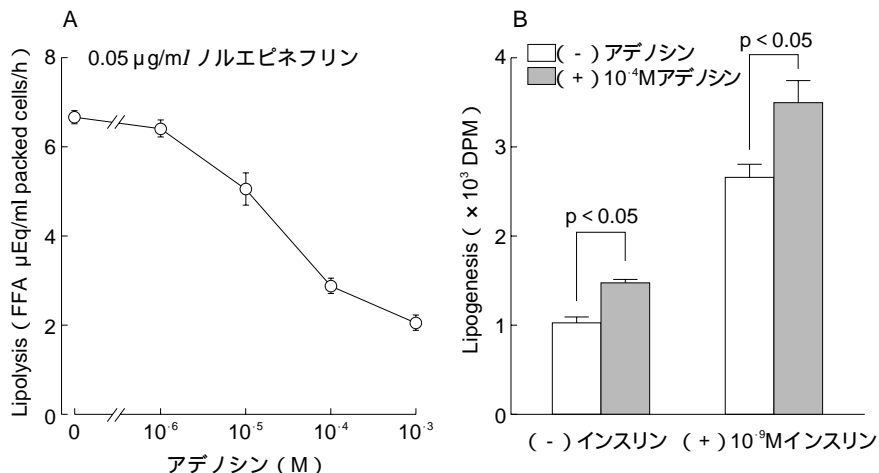


図1 脂肪細胞における脂肪分解活性[A]および脂肪合成活性[B]に対するアデノシンの影響

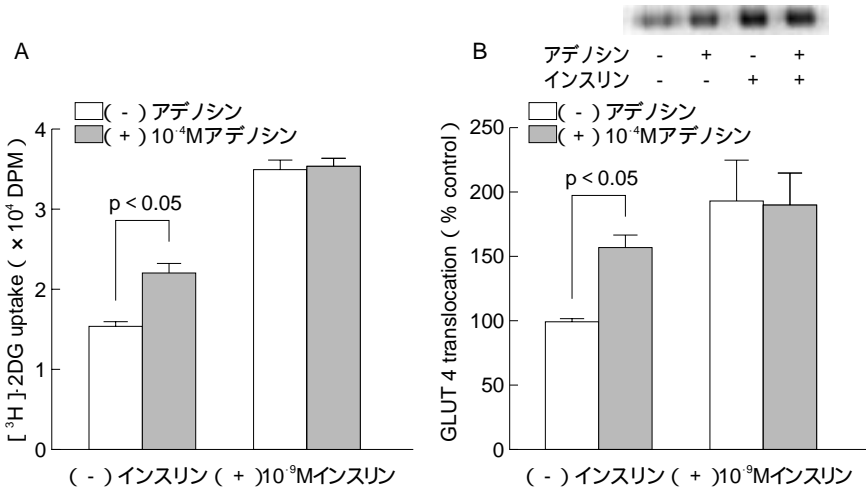


図2 脂肪細胞における糖の取り込み(A)および糖輸送体の移行(B)に対するアデノシンの影響

GLUT 4の細胞膜への移行を介して糖の取り込みを促進させると考えられる。さらに脂肪組織にA1-ARを過剰発現させたトランスジェニックマウスではインスリン抵抗性の発症が抑制されたという報告⁸⁾から糖代謝におけるA1-ARの関与が示唆された。

おわりに

アデノシンは、生体内において核酸の構成成分として重要な役割を担うとともに、インスリン様作用を持つ生理活性物質であることが明らかとなり、外因性のアデノシンの生理的意義がより深まったといえる。水産物には核酸が多く含まれており⁹⁾、これらを摂取

することによって糖尿病に対する予防が期待される。

謝 辞

GLUT 4の抗体を快くご提供いただきました斉藤昌之教授(北海道大学大学院獣医学研究科)に深謝いたします。

文 献

1) Goko H, Takashima S, Kawamuro A, et al.: Insulin-like effects of dithiothreitol on isolated rat adipocytes. *Biochem J* 1981, 200 : 425-428.
 2) Goto Y, Kida K: Insulin-like action of chromate on glucose transport in isolated rat adipocytes. *Jpn J Pharmacol* 1995, 67 : 365-368.

3) Sonoda T, Tatibana M: Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. *Biochem Biophys Acta* 1978, 521 : 55-66.
 4) Rolband GC, Furth ED, Staddon JM, et al.: Effects of age and adenosine in the modulation of insulin action on rat adipocyte metabolism. *J Gerontol* 1990, 45 : B174-B178.
 5) Heseltine L, Webster JM, Taylor R: Adenosine effects upon insulin action on lipolysis and glucose transport in human adipocytes. *Mol Cell Biochem* 1995, 144 : 147-151.
 6) Vannucci SJ, Klim CM, Martin LF, et al.: A₁-adenosine receptor-mediated inhibition of adipocyte adenylyl cyclase and lipolysis in Zucker rats. *Am J Physiol* 1989, 257 : E871-E878.
 7) Morimoto C, Sumiyoshi M, Kameda K, et al.: Relationship between hormonesensitive lipolysis and lipase activity in rat fat cells. *J Biochem* 1999, 125 : 976-981.
 8) Dong Q, Ginsberg HN, Erlanger BF: Overexpression of the A₁ adenosine receptor in adipose tissue protects mice from obesity-released insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2001, 3 : 360-366.
 9) 亀田健治, 高久武司, 前田信治ほか: 水産物に含まれる血管収縮抑制物質について 水産物中のアデノシン関連物質のラットにおける代謝 *日本体質学会雑誌* 1994, 57 : 26-30.