

## トピックス

## Toll-like Receptor 4と糖尿病

奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座 玉井 利代子

グラム陰性細菌の細胞壁に含まれるリポ多糖(LPS)は発熱や骨吸収作用などの様々な生物活性を引き起こすことが古くから知られています。その作用に比べると、LPSに対する受容体は長年不明で多くの研究者が探索していましたが、1998年にToll-like receptor(TLR) 4であることが分かりました。LPSは白血球に発現しているTLR4を介して転写因子NF- $\kappa$ Bを活性化させ、白血球からのサイトカイン産生を惹起します。放出されたサイトカインによって様々な細胞が活性化され、グラム陰性菌の感染から生体を守るために炎症が起こります。

リポ多糖という名前のとおり、LPSは脂質部分と糖鎖から成っていますが、生物活性を示すのは、主に脂質部分のリピドAです。ですから、リピドAの受容体がTLR4であるともいえます。ところが、このTLR4がパルミチン酸やステアリン酸などの飽和脂肪酸も認識してしまい、ヒト細胞からの炎症性サイトカイン産生を促すことが約10年前から複数報告され始めました<sup>1,2)</sup>。これらの報告によって、過食による肥満と炎症の相関関係がより明らかになりました。すなわち、飽和脂肪酸がTLR4に認識されると白血球から腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ を始めとした炎症性サイトカインが産生され、不必要な炎症反応が生体内で起こることです。TNF- $\alpha$ はインスリンのシグナル伝達を阻害して細胞内への糖取り込み量を減少させ、結果としてインスリン抵抗性を招くので、過剰に産生されると糖尿病を引き起こす原因となるサイトカインでもあります。また、TNF- $\alpha$ は血管内皮細胞を傷害し、動脈硬化を促進します。肥満マウスの脂肪組織ではマクロファージの浸潤が増加し、そのうえ、TNF- $\alpha$ 産生が多いタイプのマクロファージ(M1)が多いことが報告されています。一方、正常マウスの脂肪組織では抗炎症性(抑制性)サイトカインIL-10を産生するM2タイプの

マクロファージが主体です。

白血球から産生される炎症性サイトカインでもう一つ重要なのは、インターロイキン(IL)-1 $\beta$ です。IL-1 $\beta$ はTLR4を介したシグナル伝達によって産生されますが、それだけではなく、肥満の際に増加するセラミドや細胞質ストレスで誘導される活性酸素種によってもヒト細胞からのIL-1 $\beta$ 放出は促進されます。このサイトカインは脂肪細胞と $\beta$ 細胞の機能を低下させます。つまり、IL-1 $\beta$ は脂肪細胞の分化を抑制することで血中の遊離脂肪酸を増やすと同時に、 $\beta$ 細胞からのインスリン産生を減少させます。さらに、IL-1 $\beta$ は様々な細胞のTNF- $\alpha$ 産生を増加するので、飽和脂肪酸やセラミドによってIL-1 $\beta$ が過剰に産生されると糖尿病や動脈硬化症をより発症しやすくなる訳です。

本来は外界からの異物を認識する受容体であるTLRですが、生体内に蓄積される物質にも反応して様々な疾患に関与することが明らかになっています。その一部を紹介しました。

## 文 献

- 1) Lee, J. Y. *et al.* : Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.* **276** ; 16683-16689 2001.
- 2) Pal, D. *et al.* : Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med.* **18** ; 1279-1285 2012.