

4 メチルグリオキサールによるインスリン抵抗性モデル

井上 善晴

メチルグリオキサール (MG) は解糖系から派生する 2-オキソアルデヒドである。2 型糖尿病患者では血中の MG レベルが恒常的に上昇していることが知られているが、MG レベルの上昇が糖尿病の原因や増悪に関わっているのか、あるいは糖尿病の結果として MG レベルが上昇しているのかについてはよく分かっていない。本研究では、MG によるインスリンシグナル経路への影響について、インスリン抵抗性との関連を主眼として検討を行った。その結果、MG で処理した脂肪細胞では、mTORC1 依存的に IRS-1 の Ser³⁰⁷ のリン酸化が起こった。IRS-1 の Ser 残基のリン酸化は、インスリン受容体とのアフィニティーを低下させる。そこで、MG で前処理した脂肪細胞をインスリンで処理すると、MG で前処理しなかった細胞に比べ、インスリンに反応した mTORC2 依存的な Akt Ser⁴⁷³ のリン酸化が抑制された。これらのことから、MG レベルが恒常的に上昇している糖尿病患者では、インスリンの効果が減弱していると考えられ、MG はインスリン抵抗性に関与している可能性が示唆された。

メチルグリオキサールが関与するインスリン抵抗性モデル

