信州医誌，70⑷：213～223，2022

綜　説

エネルギー代謝におけるＧタンパク質共役型受容体（GPCR）シグナルの重要性

木　村　岳　史

信州大学医学部内科学第二教室

Role of G Protein-coupled Receptor Signaling in Systemic Energy Homeostasis

Takefumi Kimura

Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine

Key words：GPCR, type 2 diabetes, obesity, NAFLD, NASH
Ｇ蛋白共役型受容体，糖尿病，肥満，脂肪肝，代謝

要　　約

肥満と糖尿病の罹患率は，先進国だけでなく新興国を含め世界的に増加している。インスリンの発見から100年，現代医学の進歩により様々な薬物治療が開発されてきたが，肥満や糖尿病の解決にはより効果的な治療が必要である。Ｇタンパク質共役型受容体（GPCR）は，肥満，糖尿病，肝疾患，神経疾患，癌など様々な慢性疾患に対する重要な創薬ターゲットとして注目されている。過去20年間，世界中の多くの研究室が，糖代謝やエネルギー恒常性の制御におけるGPCRシグナルの役割の解明に注力してきた。これらの研究から得られた情報は，肥満や糖尿病における新規治療薬の開発に重要な指針となると考えられる。本総説では，肝臓，膵臓，骨格筋，脂肪組織などの全身のエネルギー代謝に重要な組織における，代表的なGPCRシグナルについて要約する。

Ⅰ　はじめに

人間は，生命維持と成長のためにエネルギーの豊富な食物を摂取するように進化してきた。しかし，現代社会は高カロリー食の増加，身体活動が減少したライフスタイルが恒常化し，肥満者の増加を招いている。過去30年間に，肥満の有病率は世界中でほぼ２倍になり，19億人以上が肥満または過体重の状態となっている[1)]。

肥満は２型糖尿病，心血管疾患，非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD），非アルコール性脂肪肝炎（NASH），癌を含む様々な慢性疾患の主要リスク因子であり，生活の質と寿命の両方に影響を与えている[2)]。更に，肥満や糖尿病は慢性疾患だけでなく，感染症へも悪影響を及ぼす。現在，世界中で大流行中のCOVID-19は肥満や糖尿病を合併している症例の重症化率が高く，肥満，糖尿病の有害性が示されている[3)]。

過剰な栄養摂取は，脂肪組織，骨格筋，肝臓でのインスリン抵抗性の上昇に繋がる。膵臓のβ細胞からの代償的なインスリン分泌によって引き起こされた高インスリン血症は，脂肪肝（NAFLD/NASH），高脂血症，脂肪組織の増大を促進する[4)]。これらの過程は様々な代謝組織の機能不全を促進し，高血糖を引き起こし，最終的に２型糖尿病を発症させる。肥満や糖尿病の新規薬剤の開発を目指し，インスリン抵抗性の発生に関係するシグナル伝達経路や分子メカニズムの解明に焦点を当てた多数の研究が進んでいる。この中で，Ｇタンパク質共役型受容体（G protein-coupled receptor, GPCR）は，現代の新規薬物開発において特に注目されている創薬標的である。今回の総説では，肝臓，膵臓，骨格筋，脂肪組織といったエネルギー代謝に関わる組織における代表的GPCRの生理的役割について概説したい。

Corresponding author：木村岳史　　〒390-8621
松本市旭３-１-１　信州大学医学部内科学第二教室
E-mail：kimuratakefumii@yahoo.co.jp
t_kimura@shinshu-u.ac.jp

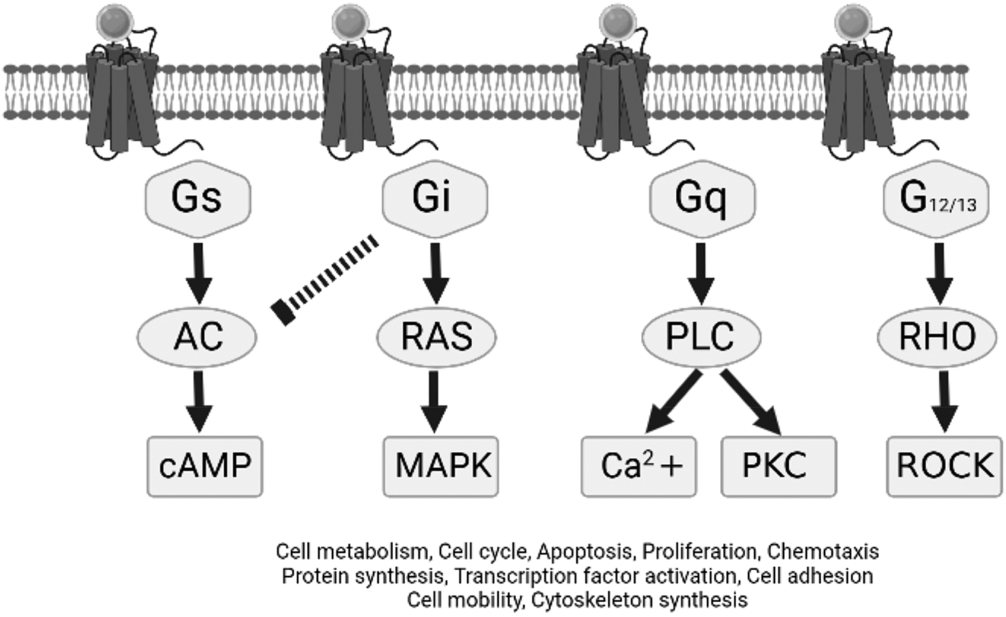

図1　Gタンパク質の分類と細胞内シグナル伝達経路

GPCRはヘテロ三量体Gタンパク質のαサブユニットを介してシグナルを伝達する。Gタンパク質は，このαサブユニットの機能的特性に基づいて，Gs，Gi，Gq，G12/13という4つの主要なファミリーに分類される。Gs共役型GPCRの活性化はアデニル酸シクラーゼ（AC）を刺激してcAMPを増加させシグナルを伝達させる。一方，Gi共役型GPCRの刺激はAC活性を抑制し，様々なイオンチャネルの活性を調節する。Gq共役型GPCR/11の刺激はホスホリパーゼC（PLC）を活性化して細胞内カルシウム濃度を上昇させ，G12/13共役型GPCRの活性化はRhoキナーゼなどの活性を促進する。

Ⅱ　Gタンパク質共役型受容体（GPCR）の特徴

GPCRは，ほぼ全ての細胞に存在する7回膜貫通型受容体で，多くの生理機能を制御している。活性化されると，GPCRはヘテロ三量体Gタンパク質のαサブユニットを介してシグナルを伝達する。Gタンパク質は，そのαサブユニットの機能的特性に基づいて，Gs，Gi，Gq，G12/13という4つの主要なファミリーに分類される（**図1**）。Gs共役型GPCRの活性化はアデニル酸シクラーゼ（AC）を刺激してcAMPを増加させシグナルを伝達させる。一方，Gi共役型GPCRの刺激はACを抑制し，様々なイオンチャネルの活性を調節する。Gq共役型GPCRの刺激はホスホリパーゼC（PLC）を活性化して細胞内カルシウム濃度を上昇させ，G12/13共役型GPCR活性化はRhoキナーゼやMAPキナーゼの活性を促進する[5)]。

GPCRの活性は，β-アレスチン1およびβ-アレスチン2として知られる2つの細胞内分子によっても制御されている。もともとβ-アレスチンはGPCRの内在化および脱感作の制御因子として同定されたが，最近の研究では，β-アレスチンがそれ自体でもシグナル伝達分子として働き，Gタンパク質非依存のシグナルを仲介できることが示されている[6)]。GPCRは，グルコースの産生と取り込み，インスリンの作用と分泌，細胞の分化や増加など，非常に多くの代謝機能を調節している[7)]。したがって，GPCRが肥満や糖尿病などの代謝性疾患の治療のための主要な薬物標的として浮上していることは合目的である。

Ⅲ　DREADDシステム

最近，GPCRを変化させ，特定の細胞におけるシグナリングを操作できる人工受容体DREADD（Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs）が開発された[8)]。このDREADDは，内在性のリガンドを認識せず，クロザピンの代謝産物Clozapine N-oxide（CNO）のみを認識する変異受容体である。この人工受容体DREADDを目的とする細胞に発現させると，CNOを投与した時のみ下流のシグナリングを操作できる。つまり，DREADDシステムは時間・空間的に効率よく伝達物質のシグナリングを正へ負へと自在に制御できるため，GPCR実験に重用されている。具体的な使用実績については以下に述べる。

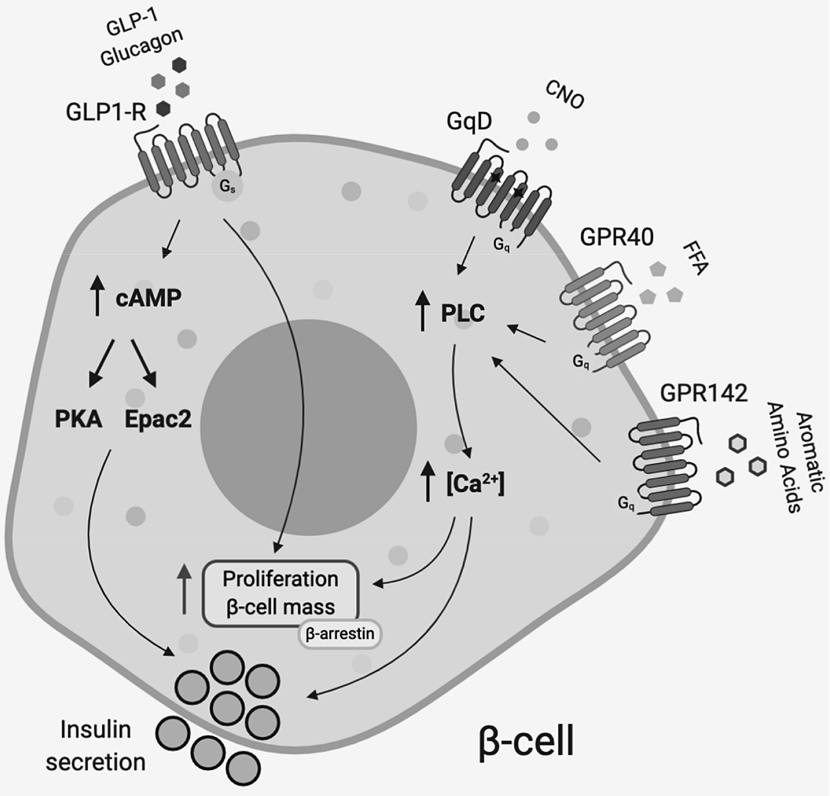

図２　膵β細胞における GPCR シグナリング

膵島のβ細胞における GPCR 機能を要約した。Gs 共役型 GLP-1受容体は細胞内の cAMP を上昇，Gq 共役型 GPR40は細胞内 Ca^{2+}を増加させインスリン分泌を調節する。更に，GPCR シグナルはβ細胞量の調節にも関与している。

Ⅳ　膵島における GPCR の機能

膵臓は，アミラーゼやリパーゼなどの消化酵素を分泌して消化吸収を補助する外分泌細胞（99％）と，インスリンやグルカゴンを分泌して血糖調節を行う内分泌細胞（１％）から成り立っている。膵島は直径0.1～0.3 mm の球状の細胞塊で，膵外分泌組織の中に散在している。膵島は，インスリン産生β細胞，グルカゴン産生α細胞，ソマトスタチン産生δ細胞など，複数の内分泌細胞から構成されている。内分泌細胞以外にも，内皮細胞，常在マクロファージなどの細胞が存在し，膵島は非常に複雑な代謝調節を行う小臓器となっている。この膵島は，代謝異常，特に糖尿病の病因および発症において決定的な役割を担っている。２型糖尿病は，末梢のインスリン抵抗性を代償するために膵島からのインスリン過剰分泌が持続した結果，β細胞の機能不全が進行し，血糖値の上昇に応じたインスリン分泌が出来ないことで発症する。グルコースはインスリン分泌の引き金となるが，膵島細胞はパラクリン因子，栄養因子，神経因子などに反応する。これらの因子の多くは，膵島に存在する複数の細胞型に存在する GPCR を介して作用し（図２），最終的にインスリン分泌を厳密に制御することで，血糖を維持している[9]。

A　GLP-1受容体

ヒトの膵島で発現していることが知られている数十の GPCR の中で，GLP-1受容体（GLP-1R）は，最もよく知られた GPCR で既に多くの抗糖尿病薬の標的となっている。GLP-1R は，膵島β細胞に高発現している Gs 共役型受容体であり，その活性化は cAMP レベルの増加をもたらし，インクレチン効果として知られるインスリン分泌を増強する細胞プロセスを調節する[10]。

β細胞のインスリン分泌に対する作用の他に，ある種の GPCR はβ細胞の増殖を促進することもできる。例えば，GLP-1R アゴニストと酵素 DYRK1A の低分子阻害剤の併用投与が，ヒトβ細胞の複製を強く促進することが実証されている[11]。また，興味深いことに，Barella ら[12]は最近，*β*-アレスチン１を欠損したマウスを高脂肪食で飼育すると，β細胞量が著しく減少す

ることを観察し，β-アレスチン１が肥満の初期に起こるβ細胞量の代償的増加に重要な役割を果たすことを示した。これらの知見は，β細胞量の増加に焦点を当てた新しい糖尿病治療法への道を開く可能性がある。

他方，膵臓のGPCR研究分野ではβ細胞だけでなくα細胞にも注目が集まっている。その主な理由は，α細胞から分泌されるグルカゴンがβ細胞にパラクリン様式で作用してインスリン分泌を促進することができるという知見にある。α細胞のグルカゴンがβ細胞に発現するGLP-1Rを活性化することでインスリン分泌を促進する[13)]。

B　GPR40

膵島には，創薬標的となりうるGPCRが他にもいくつか発現している。GPR40（別名：遊離脂肪酸受容体１，FFA1）は，遊離脂肪酸によって活性化されるGq共役型受容体で，主に膵臓β細胞および腸管L細胞に発現している。β細胞においてGqシグナルが活性化されると，PLCを介したシグナル伝達は，細胞内Ca^{2+}レベルの上昇とプロテインキナーゼC（PKC）の活性化をもたらし，最終的にインスリン分泌を促進する[14)]。動物モデルにおいて，GPR40作動薬の投与が血糖低下や体重低下を示す知見が集積されている[15)]。臨床試験では，GPR40アゴニストTAK-875がHbA1cを低下させることが示された[16)]。しかしながら，このTAK-875を使用した第３相臨床試験は肝障害により中止されたため，現在肝障害を惹起しないGPR40作動薬の開発が期待されている。

C　GPR120

GPR120（別名FFA4）は，代謝に重要なGq共役型受容体である。GPR120は，腸内分泌細胞や膵島で高発現している。Ohら[17)]は，肥満マウスにおけるGPR120の活性化が，耐糖能，高インスリン血症，インスリン感受性，および脂肪肝を改善することを示した。このGPR120活性化による代謝改善の一部は，ソマトスタチン分泌抑制によるインスリン分泌増加の影響であることが実証されている[18)]。

Ⅴ　肝臓におけるGPCRの機能

肝臓は，タンパク質合成，糖脂質代謝，薬物解毒など，多くの代謝機能の中心的役割を保持している。そのため，肝臓の代謝調節経路における変化は，NAFLD/NASHに代表される肝疾患だけでなく，インスリン抵抗性，糖尿病，高脂血症，心血管病，癌など多彩な全身疾患に繋がる。肝臓にも多くのGPCRが発現し，代謝機能を厳密に調整している[5)]。ここでは，肝臓（主に肝細胞）に発現する代表的なGPCRの機能と，その代謝過程における役割について説明する（**図３**）。なお，肝疾患の重要な予後規定因子である肝線維化において中心的役割を果たす肝星細胞のGPCRの機能については，筆者による総説を参考にして頂けると幸いである[19)]。

A　グルカゴン受容体

グルカゴン受容体（GCGR）は，肝細胞に豊富に発現する重要なGs共役型GPCRであり，膵α細胞から分泌されるグルカゴンによって活性化される。グルカゴンの主な機能は，グリコーゲン分解および糖新生を刺激し肝細胞でのグルコース産生（HGP）を増加させることである。肝細胞におけるGCGRの活性化は細胞内cAMPレベルの上昇，続いてプロテインキナーゼA（PKA）およびcAMP応答配列結合タンパク質（CREB）を活性化する。リン酸化されたCREBはCREに結合し，糖新生遺伝子の発現を促進する[20)]。また，最近の研究では，肝GCGR刺激が肝脂質含量を減らし，グリコーゲン分解を促進し，ミトコンドリアのターンオーバーと機能を改善することが報告されている[21)]。これは，肝臓のグルカゴンシグナル伝達を増強する薬剤がNAFLD/NASHの治療に有用であることを示唆する重要な知見である。

B　アドレナリン受容体

交感神経終末から放出されるエピネフリンおよびノルエピネフリンもまた，肝代謝を調節する。両者とも肝細胞に発現するGs共役型βアドレナリン受容体（βAR）を活性化する。肝臓にはβ1アドレナリン受容体（β1AR）とβ2アドレナリン受容体（β2AR）の両方が発現しており，ACの活性化を仲介して，HGFと肝脂質の異化をもたらす。肝細胞におけるβARシグナルの活性化は，中性脂肪（TG）やコレステロールエステルを加水分解するホルモン感受性リパーゼ（HSL），およびTGのマスターレギュレーターである脂肪トリグリセリドリパーゼ（ATGL）の活性を上昇させる。更に，βARの活性化は様々な脂質代謝遺伝子の主要な調節因子であるサーチュイン１（Sirt1）の活性を調節する[22)]。このように，肝βARの活性化は，HGPと脂質異化作用の調節に中心的な役割を果たしている。

C　カンナビノイド受容体１

Gi共役型受容体を刺激するとACの働きが阻害され，細胞内のcAMPレベルが低下する。全身糖代謝

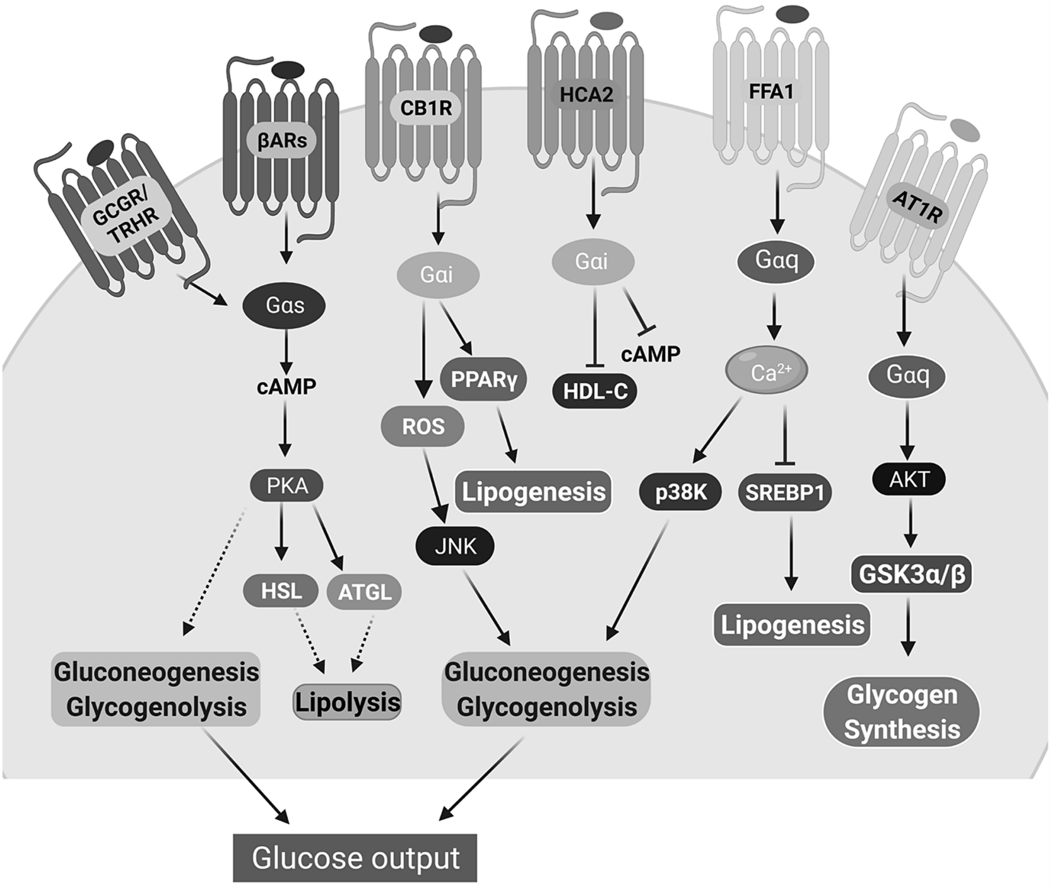

図３　肝細胞における GPCR シグナリング

肝細胞における GPCR 機能を要約した。肝細胞では Gs/Gi/Gq 共役型受容体の活性化は肝グルコース産生を増加させる。代表的な受容体として，Gs 共役型のグルカゴン受容体（GCGR）と β アドレナリン受容体（βAR），Gi 共役型のカンナビノイド受容体（CB）とヒドロキシカルボン酸受容体（HCA），Gq 共役型の GPR40（FFA1）のシグナルを示す。肝細胞におけるアンギオテンシン２ type1受容体（AT1R）活性化はグリコーゲン合成を促進する。

における肝 Gi シグナルの役割を理解するために，Gi 共役型 DREADD をマウス肝細胞に選択的に発現させる実験手法が用いられた。Gs 共役型 GCGR の活性化は HGP を増加させるので，肝臓の Gi の活性化は逆の効果をもたらすと予想された。しかし，意外なことに，肝細胞における Gi シグナルの活性化は，c-Jun N-terminal kinase（JNK）シグナルを活性化することによって HGP を増加させた。マウス・ヒト肝細胞における Gi シグナルの活性化は，耐糖能を低下させ，糖新生とグリコーゲン分解を促進した。更に，肝細胞に発現する内因性 Gi 共役型受容体であるカンナビノイド受容体１（CB1R）の活性化は耐糖能の低下，活性酸素産生を介した肝細胞からのグルコース放出が増加し，JNK が活性化されて HGP が増加した[23]。

D　アデノシン受容体

肝細胞に発現する Gi 共役型受容体の重要な受容体として，A1および A3アデノシン受容体が注目されている。A1受容体選択的アゴニストで肝細胞を処理すると，糖新生およびグリコーゲン分解が亢進する。A1受容体はまた，脂肪生成に関与する遺伝子の主要な調節因子であるステロール調節エレメント結合タンパク質1（SREBP-1）およびペルオキシソーム増殖剤活性化受容体-γ（PPARγ）の発現を高めることにより，TG を増加させて肝細胞の脂質代謝を調節する[24]。A1受容体と同様に，A3受容体の活性化は，糖新生およびグリコーゲン分解を促進することにより，HGP を増加させる。興味深いことに，A3受容体作動薬である Namodenoson と MRS7476の投与は，NAFLD/NASH マウスモデル（STAM）において，NAFLD の発生と活動性を抑制した。さらに，HFD 投与下の A3受容体欠損マウスは，肝脂肪および炎症マーカーの遺伝子発現の増加を示し，NAFLD/NASH の病態生

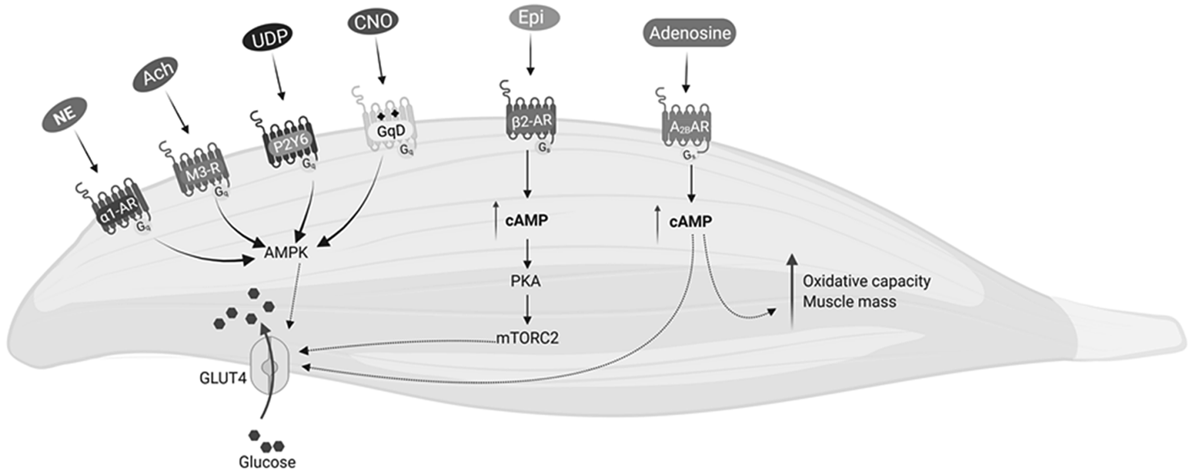

図4　骨格筋におけるGPCRシグナリング

骨格筋に発現するGqおよびGs共役型GPCRの機能を要約した。α1アドレナリン受容体（α1-AR），M3ムスカリン受容体（M3-R），P2Y6受容体などのGq共役型受容体がアゴニストによって活性化されると，AMPK依存性に骨格筋によるグルコースの取り込みが促進される。Gs共役型βアドレナリン受容体の活性化は，筋肉中のcAMPレベルを増加させ，PKA-mTORC2-GLUT4経路を介してグルコース取り込みを増加させる。また，cAMPの増加は，酸化能と筋肉量を高めることにより代謝を改善する。

理におけるこの受容体の役割を証明した。現在，別のA3受容体アゴニストであるCl-IB-MECAのNASH治療における有効性を調査するための臨床試験が進行中である[25]。

E　バソプレシン受容体，およびオキシトシン受容体

グルコース代謝における肝Gqシグナルの役割を探るため，Liら[26]はGq共役型DREADDをマウス肝細胞に選択的に発現させた。このマウスではGq共役型受容体の活性化によりHGPが増加し血糖値が上昇した。そして，このマウスの肝細胞では糖新生関連遺伝子，そして脂肪酸合成酵素の遺伝子発現が亢進していた。また，肝細胞の内因性Gq共役型受容体として知られる，バソプレシン受容体およびオキシトシン受容体の活性化は，糖新生とグリコーゲン分解が促進されることが報告されている[27]。

F　GPR120（FFA4），およびGPR40（FFA1）

Gq共役型受容体であるGPR120（FFA4）は肝臓においても高発現している。オメガ3系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）がGPR120を活性化することが示唆されている。Kangら[28]はin vitroモデルを用いて，n-3 PUFAによるGPR120活性化，それに続くSREBP-1cの抑制が脂肪肝抑制に関与すると報告した。しかし，最近の研究では，n-3 PUFAsの生物学的効果は，GPR120だけでなく，GPR40（FFA1）に対するにも依存することが示唆されている。実際，GPR120欠損マウスの肝細胞，GPR40選択的拮抗剤を用いた検討では，主要なn-3 PUFAであるDHAの脂肪肝抑制効果はGPR120ではなくGPR40依存性に起こっていた[29]。このようにGq依存性の脂肪肝抑制効果はNAFLD/NASHの重要な薬剤標的となる可能性を秘めている。

Ⅵ　骨格筋におけるGPCRの機能

骨格筋（SKM）は最大のインスリン感受性組織である。SKMは安静時のエネルギー消費の～30％，運動時の強化されたエネルギー消費の100％近くを占めている。また，SKMは，食事後のインスリン刺激によるグルコースの取り込みと排出の約80％に関与している。GLUT4トランスポーターを介して筋細胞内に輸送されたグルコースは，直ちにリン酸化されグリコーゲンとして貯蔵されるか，酸化のために解糖経路に入るかのいずれかである。しかし，肥満や糖尿病のようなインスリン抵抗性下では，インスリン刺激によるSKMへのグルコース取り込みが大きく損なわれる[30]。このようにSKMは全身のエネルギー代謝の維持において非常に重要な組織である。本項ではSKMにおける主要なGPCRとその細胞内シグナルについて説明する（図4）。

A　M3ムスカリン受容体，およびオキシトシン受容体

SKMのGq共役型GPCRの活性化が，SKMへのグルコース取り込みを促進することが示されている。例えば，L6 SKM細胞におけるM3ムスカリン受容体の活性化は，インスリンシグナルとは無関係に，AMPK

依存性にグルコース取り込みを促進する[31]。最近の in vivo 研究では，SKM 選択的 Gq 共役型 DREADD マウスを使用した Gq シグナルの選択的活性化は，肥満かつ耐糖能障害マウスの SKM へのグルコース取り込みを促進し，グルコース代謝が改善された。一方，SKM の Gαq/11を欠損したマウスは，グルコース代謝が大きく悪化した[32]。また，内因性 Gq 共役型オキシトシン受容体の活性化が，ヒト SKM 細胞におけるグルコース取り込みを促進することも実証されている[33]。

B　アドレナリン受容体，およびアデノシン受容体

βAR などの Gs 共役型受容体もまた，SKM 代謝を調節する。SKM における β2AR-cAMP-PKA-mTORC2 経路の活性化は，インスリン非依存的に GLUT4の細胞膜へのトランスロケーションおよびグルコース取り込みを促進した[34]。また，Gs 共役型 A2B アデノシン受容体の活性化は，ヒト筋細胞におけるグルコース取り込みを刺激し，インスリンを介したグルコース取り込みに相乗効果をもたらす[35]。

C　筋線維の再プログラミングと Gα13

哺乳類の SKM は収縮の遅い筋線維（遅筋 / 赤筋）と収縮の速い筋線維（速筋 / 白筋）が混在して異なる収縮特性，代謝特性を示す。遅筋はミトコンドリアを高密度に含むため，燃料として脂肪酸を優先的に利用する。一方，速筋はミトコンドリアの数が少なく，グルコースを多く利用している。肥満および糖尿病状態では，遅筋から速筋へのシフトによる SKM の酸化能の低下を認める。インスリン抵抗性は，速筋の増加と相関する[36]。したがって，筋線維のスイッチングを再プログラムすることができる GPCR を同定することは，SKM の機能不全に関連する代謝性疾患を治療するため重要である。

糖尿病患者では，SKM で G13が過剰発現している。SKM の選択的 Gα13欠失は筋線維の遅筋への再プログラミングを促進し全身のエネルギー代謝を改善した。この変化は運動能力とミトコンドリア呼吸を強化する転写因子（NFATc1）の核内での増加によるものであった[37]。このような，筋線維の再プログラミングによるエネルギー代謝の改善は，新しい代謝改善薬への有望な標的である。

Ⅶ　脂肪組織における GPCR の機能

肥満の本態は「脂肪細胞の過形成と肥大による，脂肪組織の無秩序な膨張」である。肥満の病態メカニズムの解明には脂肪組織の90 %を占める脂肪細胞の深い理解が不可欠である。脂肪細胞には白色脂肪細胞，褐色脂肪細胞，ベージュ脂肪細胞があり，全身のエネルギー代謝において中心的な役割を担っている。白色脂肪細胞は TG の形で過剰なエネルギーを貯蔵する。褐色脂肪細胞は，多数のミトコンドリアを含み熱産生遺伝子 PPARγ coactivator 1α（PCG1α）・Uncoupling protein 1（UCP1）を発現し，貯蔵された TG および他の栄養素を熱として放散する。ベージュ脂肪細胞は，交感神経系の活性化をもたらす刺激（例：寒冷）により白色脂肪組織内に出現する。ベージュ脂肪細胞は，褐色脂肪細胞と同様に熱産生機能を有している。褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞を活性化できる薬剤，あるいは脂肪組織に脂肪を保持できる薬剤は，糖尿病を含む代謝性疾患の治療に有用であるというのが現在の見解である。脂肪細胞に発現する GPCR は脂肪分解，熱産生，グルコース処理，アディポカインやサイトカイン分泌など多彩な機能を制御し（図５），代謝改善薬の重要な標的となる[38]。

A　アドレナリン受容体

βAR は，脂肪細胞のグルコースおよび脂質代謝を制御することが知られている GPCR であり，広く研究されている。マウス脂肪細胞には３つの βAR（β1AR，β2AR，β3AR）が発現している。生理的な条件下では，βAR は交感神経終末から放出されるノルエピネフリンによって刺激され，Gs シグナルを活性化して細胞内の cAMP レベルを上昇させる。続いて HSL，ATGL，ペリリピンが活性化され，脂肪分解が促進される。βAR の活性化は，PGC1α・UCP1遺伝子の発現を活性化し熱発生の増加にも繋がる。さらに，β3AR の慢性的な活性化は，PPAR を含むミトコンドリア生合成遺伝子の発現を増強することによって，ミトコンドリア数を増加させる。ヒトでは，脂肪組織における β3AR の発現レベルは，β1AR および β2AR と比較して比較的低い。それにもかかわらず，健康なヒトにおいて，β3AR 選択的作動薬であるミラベグロンによる β3AR の急性活性化は，褐色脂肪組織の活性を高めることによって安静時の代謝率を高めている[39]。最近の研究において，健康女性のミラベグロンの長期投与は，体重の変化なしに耐糖能，インスリン感受性およびインスリン分泌を改善した。さらに，血漿中のアディポネクチン濃度，HDL および ApoA1濃度が増加した[40]。同様に，肥満者を含む別の研究において，ミラベグロン長期投与はグルコース代謝を改善した[41]。しかしながら，高濃度または高用量において，ミラベ

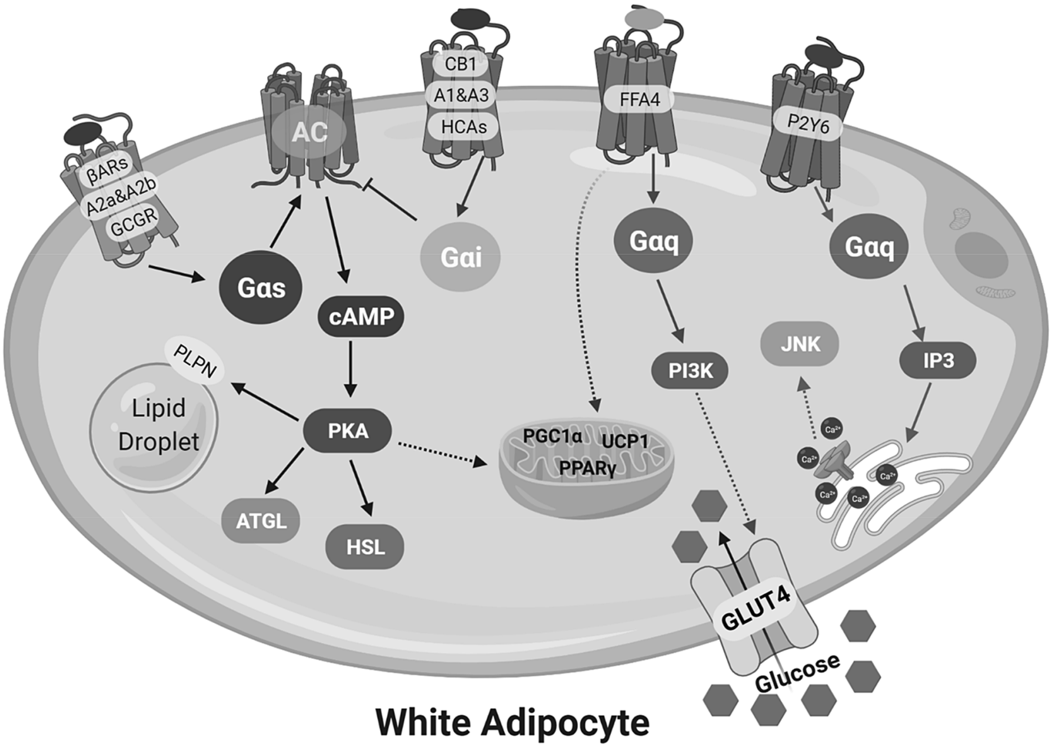

図５　白色脂肪細胞におけるGPCR シグナリング

アゴニストによるGs 共役型受容体の活性化は，アデニル酸シクラーゼ（AC）を活性化しcAMP を上昇させ，ホルモン感受性リパーゼ（HSL）を活性化し，Pgc1，UCP1，PPAR など種々のミトコンドリア遺伝子の発現を増加させる。他方，多くのGi 共役型受容体の活性化は，AC 活性を阻害しcAMP を低下させ下流のシグナル伝達を阻害する。Gq 共役型受容体の活性化はミトコンドリア遺伝子の発現の増加，グルコース取り込みの増加，あるいはJNK 活性の増加を引き起こす。

グロンは，他のAR サブタイプ（β1AR，β2AR）を活性化するため，心拍数および血圧の上昇などの心血管系の副作用に繋がる可能性がある。このため，より選択性を高めたβ3AR アゴニストの開発が期待される。

最近，Pydi ら[38]はマウス脂肪細胞において，アゴニストによって刺激されたβ3AR が，β-アレスチン２依存的に内在化されることを明らかにした。また，脂肪細胞特異的β-アレスチン２欠損マウスでは，β3AR による代謝作用が増加した。このように，Gs シグナルを刺激するが，β-アレスチン２を誘導しない特異的β3AR アゴニストが開発されれば，非特異的なβ3AR アゴニストと比較してより高い効果を示すと思われる。

B　グルカゴン受容体

脂肪細胞では，Gs 共役型GCGR 活性化により，細胞内cAMP が増加し，HSL 依存性に脂肪分解が刺激され酸素消費が増加する。マウスでは，グルカゴンは血漿グリセロールおよび遊離脂肪酸，体温，脂肪消費，および熱産生関連遺伝子の発現を増加させる。更に，グルカゴンの中枢投与は褐色脂肪組織での熱産生を増加させ，プログルカゴン遺伝子の欠損はβ3AR によって媒介される熱産生所見を消失させる[42]。このように，グルカゴンは，直接的および間接的な効果を通じて脂肪組織に効果を及ぼすことが予測されている。

C　アデノシン受容体

脂肪細胞におけるGi 共役型A1アデノシン受容体の活性化は，cAMP を抑制し，PKA 活性を低下させ，脂肪分解を抑制する[43]。一方，Gs 共役型A2A およびA2B アデノシン受容体刺激は，脂肪細胞においてcAMP を介した脂肪分解の増加をもたらす。マウスにおけるA2A またはA2B 受容体の活性化は，白色脂肪組織におけるエネルギー消費とベージュ化を増加させる。更に，高脂肪食投与マウスにおけるA2A またはA2B 受容体の活性化は，体重の減少と耐糖能が改善した[44]。このように，アデノシン受容体の制御は脂肪分解やエネルギー代謝をコントロールする上で非常に重要である。

D　カンナビノイド受容体

中枢および末梢のエンドカンナビノイド系も，脂肪

細胞のエネルギー代謝に重要な役割を担っている。マウスおよびヒトの白色脂肪組織におけるCB1Rの活性化は，PGC1発現とミトコンドリア機能を低下させ，脂質生成／脂質貯蔵を増加させる。脂肪組織からCB1Rを欠損させると，マウスは食事誘発性肥満・インスリン感受性が改善し，エネルギー消費が促進される[45]。これらの結果からは，末梢的に作用するCB1拮抗薬が代謝異常の治療に有益な可能性が示唆されている。

E　ロイコトリエン２受容体

最近，筆者らは遺伝学的／生化学的／薬理学的アプローチを併用して，in vitroおよびin vivo（マウス）で脂肪細胞のGqシグナルを選択的に活性化することにより，脂肪分解の増加が抑制されることを明らかにした。この経路をGq共役型DREADDあるいは内因性脂肪細胞Gq共役型受容体であるロイコトリエン２受容体に作用するアゴニストによって活性化すると，肥満マウスあるいは脂肪細胞インスリン受容体欠損マウスのグルコースおよび脂質代謝が大きく改善した[46]。この結果は脂肪細胞のGqシグナルがインスリンに類似した機能を保持していることを示しており，全身の血糖および脂質恒常性維持に重要な調節因子であることを示唆している。脂肪細胞におけるGqシグナルの活性化には新しい糖尿病薬開発の可能性があると考える。

Ⅷ　最　後　に

上記に示したように膵臓，肝臓，筋肉，脂肪組織に発現する多数のGPCRは，全身のエネルギー代謝を制御しており，新規の代謝改善薬の開発標的となる可能性がある。しかしながら，これらのGPCRを調整する薬剤を開発する上では留意すべき注意点がある。第一に，特定の細胞のGPCRを選択的に標的とすることは，実際には非常に困難である。この解決方法として，細胞特異的イメージングを応用したGPCR治療薬の開発が挙げられる。例えば，膵臓β細胞ではイメージングに有用な化合物の発見が進んでいるが[47]，この化合物は，病期や治療効果を評価する上で重要なだけでなく，治療用リガンドを結合させることで，細胞に選択的な薬物作用が発揮できる可能性がある。第二に，GPCRの活性化はGタンパク質だけでなくβ-アレスチン依存性のシグナル伝達を引き起こすことを理解する必要がある。Gタンパク質依存性シグナルとβ-アレスチン依存性シグナルのどちらかに効果が偏在したGPCRアゴニストを開発することで，副作用を抑制した，より有効な薬剤の開発につながる可能性がある。これらの課題を乗り越え，特定細胞のGPCRを標的とし，より効果が高くかつ副作用が少ない代謝改善薬の開発が期待される。

謝　　辞

本研究は，信州大学医学部附属病院教職員留学支援制度を使用して行いました。関係者に厚く御礼を申し上げます。また，留学の機会を与えてくださった信州大学医学部第二内科学教室 梅村武司教授，国際医学研究推進学教室 田中直樹教授，多くの同門の先生方に深謝申し上げます。最後に，GPCR研究を基礎から，そして深く指導して下さったNIH/NIDDKのDr. Wess，そして本綜説の原案を共同で作成したDr. Pydi，Dr. Barella，Dr. Jainに感謝します。

文　　献

1） Wang L, Pydi SP, Zhu L, et al：Adipocyte Gi signaling is essential for maintaining whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity. Nat Commun 11：2995, 2020
2） Tanaka N, Kimura T, Fujimori N, et al：Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. World J Gastroenterol 25：163-177, 2019
3） Kimura T, Namkoong H：Susceptibility of the obese population to COVID-19. Int J Infect Dis 101：380-381, 2020
4） Roden M, Shulman GI：The integrative biology of type 2 diabetes. Nature 576：51-60, 2019
5） Kimura T, Pydi SP, Pham J, et al：Metabolic Functions of G Protein-Coupled Receptors in Hepatocytes-Potential Applications for Diabetes and NAFLD. Biomolecules 10, 2020
6） Pydi SP, Jain S, Barella LF, et al：beta-arrestin-1 suppresses myogenic reprogramming of brown fat to maintain euglycemia. Sci Adv 6：eaba1733, 2020
7） Barella LF, Jain S, Kimura T, et al：Metabolic roles of G protein-coupled receptor signaling in obesity and type 2 diabetes. FEBS J 288：2622-2644, 2021

8) Wang L, Zhu L, Meister J, et al : Use of DREADD Technology to Identify Novel Targets for Antidiabetic Drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 61 : 421-440, 2021
9) Reimann F, Gribble FM : G protein-coupled receptors as new therapeutic targets for type 2 diabetes. Diabetologia 59 : 229-233, 2016
10) Lamont BJ, Li Y, Kwan E, et al : Pancreatic GLP-1 receptor activation is sufficient for incretin control of glucose metabolism in mice. J Clin Invest 122 : 388-402, 2012
11) Ackeifi C, Wang P, Karakose E, et al : GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human beta cell regeneration. Sci Transl Med 12, 2020
12) Barella LF, Rossi M, Pydi SP, et al : beta-Arrestin-1 is required for adaptive beta-cell mass expansion during obesity. Nat Commun 12 : 3385, 2021
13) Zhu L, Dattaroy D, Pham J, et al : Intra-islet glucagon signaling is critical for maintaining glucose homeostasis. JCI Insight 5, 2019
14) Exton JH : Regulation of phosphoinositide phospholipases by hormones, neurotransmitters, and other agonists linked to G proteins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 36 : 481-509, 1996
15) Ueno H, Ito R, Abe SI, et al : SCO-267, a GPR40 Full Agonist, Improves Glycemic and Body Weight Control in Rat Models of Diabetes and Obesity. J Pharmacol Exp Ther 370 : 172-181, 2019
16) Kaku K, Enya K, Nakaya R, et al : Long-term safety and efficacy of fasiglifam (TAK-875), a G-protein-coupled receptor 40 agonist, as monotherapy and combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes : a 52-week open-label phase III study. Diabetes Obes Metab 18 : 925-929, 2016
17) Oh DY, Walenta E, Akiyama TE, et al : A Gpr120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice. Nat Med 20 : 942-947, 2014
18) Stone VM, Dhayal S, Brocklehurst KJ, et al : GPR120 (FFAR4) is preferentially expressed in pancreatic delta cells and regulates somatostatin secretion from murine islets of Langerhans. Diabetologia 57 : 1182-1191, 2014
19) Kimura T, Singh S, Tanaka N, et al : Role of G Protein-Coupled Receptors in Hepatic Stellate Cells and Approaches to Anti-Fibrotic Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Front Endocrinol (Lausanne) 12 : 773432, 2021
20) Ozcan L, Wong CC, Li G, et al : Calcium signaling through CaMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity. Cell Metab 15 : 739-751, 2012
21) Boland ML, Laker RC, Mather K, et al : Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/GcgR dual-agonist Cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis. Nat Metab 2 : 413-431, 2020
22) Khan SA, Sathyanarayan A, Mashek MT, et al : ATGL-catalyzed lipolysis regulates SIRT1 to control PGC-1alpha/PPAR-alpha signaling. Diabetes 64 : 418-426, 2015
23) Rossi M, Zhu L, McMillin SM, et al : Hepatic Gi signaling regulates whole-body glucose homeostasis. J Clin Invest 128 : 746-759, 2018
24) Gonzalez-Benitez E, Guinzberg R, Diaz-Cruz A, et al : Regulation of glycogen metabolism in hepatocytes through adenosine receptors. Role of $Ca2+$ and cAMP. Eur J Pharmacol 437 : 105-111, 2002
25) Jacobson KA, Tosh DK, Jain S, et al : Historical and Current Adenosine Receptor Agonists in Preclinical and Clinical Development. Front Cell Neurosci 13 : 124, 2019
26) Li JH, Jain S, McMillin SM, et al : A novel experimental strategy to assess the metabolic effects of selective activation of a G(q)-coupled receptor in hepatocytes in vivo. Endocrinology 154 : 3539-3551, 2013
27) Ding C, Leow MK, Magkos F : Oxytocin in metabolic homeostasis : implications for obesity and diabetes management. Obes Rev 20 : 22-40, 2019
28) Kang S, Huang J, Lee BK, et al : Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect human hepatoma cells from developing steatosis through FFA4 (GPR120). Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 1863 : 105-116, 2018
29) On S, Kim HY, Kim HS, et al : Involvement of G-Protein-Coupled Receptor 40 in the Inhibitory Effects of Docosa-

hexaenoic Acid on SREBP1-Mediated Lipogenic Enzyme Expression in Primary Hepatocytes. Int J Mol Sci 20, 2019
30) DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, et al : Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. J Clin Invest 76 : 149-155, 1985
31) Merlin J, Evans BA, Csikasz RI, et al : The M3-muscarinic acetylcholine receptor stimulates glucose uptake in L6 skeletal muscle cells by a CaMKK-AMPK-dependent mechanism. Cell Signal 22 : 1104-1113, 2010
32) Bone DBJ, Meister J, Knudsen JR, et al : Skeletal Muscle-Specific Activation of Gq Signaling Maintains Glucose Homeostasis. Diabetes 68 : 1341-1352, 2019
33) Jain S, Pydi SP, Toti KS, et al : Lack of adipocyte purinergic P2Y6 receptor greatly improves whole body glucose homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A 117 : 30763-30774, 2020
34) Sato M, Dehvari N, Oberg AI, et al : Improving type 2 diabetes through a distinct adrenergic signaling pathway involving mTORC2 that mediates glucose uptake in skeletal muscle. Diabetes 63 : 4115-4129, 2014
35) Gnad T, Navarro G, Lahesmaa M, et al : Adenosine/A2B Receptor Signaling Ameliorates the Effects of Aging and Counteracts Obesity. Cell Metab 32 : 56-70 e57, 2020
36) Simoneau JA, Kelley DE : Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. J Appl Physiol (1985) 83 : 166-171, 1997
37) Koo JH, Kim TH, Park SY, et al : Galpha13 ablation reprograms myofibers to oxidative phenotype and enhances whole-body metabolism. J Clin Invest 127 : 3845-3860, 2017
38) Pydi SP, Jain S, Tung W, et al : Adipocyte beta-arrestin-2 is essential for maintaining whole body glucose and energy homeostasis. Nat Commun 10 : 2936, 2019
39) Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al : Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. Cell Metab 21 : 33-38, 2015
40) O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, et al : Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. J Clin Invest 130 : 2209-2219, 2020
41) Finlin BS, Memetimin H, Zhu B, et al : The beta3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. J Clin Invest 130 : 2319-2331, 2020
42) Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N, et al : Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. Diabetes 61 : 2753-2762, 2012
43) Johansson SM, Lindgren E, Yang JN, et al : Adenosine A1 receptors regulate lipolysis and lipogenesis in mouse adipose tissue-interactions with insulin. Eur J Pharmacol 597 : 92-101, 2008
44) Pfeifer A, Hoffmann LS : Brown, beige, and white : the new color code of fat and its pharmacological implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 55 : 207-227, 2015
45) Silvestri C, Di Marzo V : The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. Cell Metab 17 : 475-490, 2013
46) Kimura T, Pydi SP, Wang L, et al : Adipocyte Gq signaling is a regulator of glucose and lipid homeostasis in mice. Nat Commun 13 : 1652, 2022
47) Kang NY, Soetedjo AAP, Amirruddin NS, et al : Tools for Bioimaging Pancreatic beta Cells in Diabetes. Trends Mol Med 25 : 708-722, 2019

（R 4. 5. 12 受稿）