

栄養素センシングの分子機構

栄養素が関わる代謝制御と加齢関連疾患への関与

渡邊 直樹

IMN Research Center*研究員
watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center*研究所長
kudo@imn-rc.org

1 はじめに

細胞は、周囲の栄養環境に応じて自己の振る舞いを最適化するための精緻な監視システムを備えている。このシステムの中核をなすのが、栄養素の豊富さを検知して細胞の成長を促進する mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) と、エネルギーの欠乏を検知して代謝を省エネモードに切り替える AMPK (AMP-activated protein kinase) である [?]. これらは単なる代謝酵素ではなく、細胞の運命を決定するマスターレギュレーターとして機能するシグナル伝達経路の要である。

mTOR と AMPK は相互に抑制しあう関係にあり、両者の活性バランスが崩れることは、がん、2 型糖尿病、神経変性疾患、そして老化といった多くの病態に深く関与する可能性が動物実験で示されている [?]. 本稿では、mTOR と AMPK がどのように栄養素を感知し、細胞の成長とエネルギー代謝を制御するかの分子メカニズムを概説し、その生理的および病理学的な意義、及び栄養素との関わりについて整理する。

2 背景：代謝における同化と異化の制御

生体の代謝は、単純な分子から複雑な分子を合成する同化 (anabolism) と、複雑な分子を分解してエネルギーを取り出す異化 (catabolism) という、二つの相反するプロセスによって維持されている。このうち同化作用の中心的制御を担うのが、本稿の主題の一つである mTOR である。mTOR は、アミノ酸や糖、成長因子といった栄養潤沢なシグナルを感知し、タンパク質合成や細胞増殖を促進する指令を出す、いわば「成長と蓄積」のアクセルとして機能する [?].

一方、異化作用の中心的制御を担うのが AMPK である。AMPK は、運動や絶食による細胞内のエネルギー枯渇を感知すると活性化し、エネルギー消費の大きい同化作用を抑制すると

同時に、貯蔵された脂肪の燃焼や細胞内成分の再利用 (オートファジー) を促進する。これは「省エネと再利用」のブレーキ、あるいは緊急事態対応システムとして機能する [?]. mTOR と AMPK は互いに抑制しあう拮抗関係にあり、この二つの経路の活性バランスを動的に変動させることが、代謝の恒常性維持と健康において必要であることが報告されている [?, ?].

3 成長シグナルの司令塔：mTOR 経路

mTOR は、主に mTORC1 と mTORC2 という二つの異なるタンパク質複合体を形成して機能するセリン/スレオニンキナーゼである [?]. 特に mTORC1 は、栄養素、成長因子、エネルギー状態といった複数のシグナルを統合し、細胞の同化作用を制御する中心的な役割を担う。

3.1 mTORC1 の活性化メカニズム

mTORC1 の活性化には、アミノ酸と成長因子の二つのシグナルがリソソーム膜上で統合されることで達成される。アミノ酸、特にロイシンは、Sestrin などの細胞内センサーによって検知され、GATOR 複合体を介して Rag GTPase を制御する [?]. 栄養が豊富な状況では、活性化した Rag GTPase が細胞質に存在する mTORC1 をリソソーム膜上へと物理的に輸送する [?]. 一方、インスリンなどの成長因子は PI3K-Akt 経路を介して TSC 複合体を不活性化し、Rheb GTPase を活性化させる。最終的に、リソソーム膜上で活性型 Rheb が mTORC1 を直接リン酸化することで、そのキナーゼ活性が最大化される [?, ?].

3.2 mTORC1 の下流シグナルと生理作用

活性化した mTORC1 は、主にタンパク質合成と脂質合成を促進し、オートファジー (細胞の自己分解) を抑制する [?]. その主要な標的は、S6 キナーゼ (S6K) と 4E-BP1 である。S6K の活性化はリボソームの生合成を促し、細胞サイズを増大させ

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

る [?]. 4E-BP1 がリン酸化されると、翻訳開始因子 eIF4E が解離し、mRNA の翻訳が活発に開始される。さらに mTORC1 は、脂質合成の転写因子 SREBP1c を活性化する。これらの作用により、mTORC1 は筋肉の成長や細胞増殖に必須の役割を果たす。

3.3 mTORC2 : Akt / PKC / SGK 回路とインスリン抵抗性

mTOR は mTORC1 と mTORC2 の二つの複合体を形成する。mTORC2 は Rictor を中核とし、Akt の Ser473、PKC ファミリー、SGK を標的としてリン酸化することで、インスリンシグナルや細胞骨格、浸透圧応答などを制御することが知られている [?, ?]。

特に mTORC2 による Akt Ser473 のリン酸化は、PDK1 による Thr308 のリン酸化と協調して Akt 活性を最大化し、肝臓での糖新生抑制や骨格筋・脂肪組織でのグルコース取り込み促進に寄与する [?]。一方で、慢性的なラパマイシン投与は in vivo で mTORC2 の機能を阻害し、PKC α や Akt のリン酸化低下を通じてインスリン媒介性の糖新生抑制を破綻させ、インスリン抵抗性を惹起することが報告されている [?]。したがって、mTOR 経路の薬理的介入においては、mTORC1 と mTORC2 の選択性が代謝アウトカムを大きく左右する点に留意が必要である [?]

4 省エネモードへの切替スイッチ：AMPK 経路

AMPK は、細胞内のエネルギー残量を監視するセンサーである [?]。細胞のエネルギー通貨である ATP が消費され AMP/ATP 比が上昇すると、AMPK はその γ サブユニットで AMP を直接感知して活性化される。

4.1 AMPK の活性化メカニズム

AMP の結合に加え、AMPK の完全な活性化には上流キナーゼによるリン酸化が必要である。その主要なキナーゼは、がん抑制遺伝子としても知られる LKB1 である [?]。運動による ATP の消費や、絶食、低酸素状態は、AMPK を活性化させる代表的な生理的刺激である [?]

4.2 AMPK の下流シグナルと生理作用

活性化した AMPK は、ATP を産生する異化作用を促進し、ATP を消費する同化作用を抑制する [?]

同化作用の抑制として、AMPK は TSC 複合体や mTORC1 の構成因子 Raptor をリン酸化することで、mTORC1 のシグナル伝達を強力に阻害する [?]

異化作用の促進として、骨格筋などでは AMPK がグルコース輸送体 GLUT4 の細胞膜への移行を促し、グルコースの取り込みを増加させる [?]。脂質代謝においては、脂肪酸合成の律速酵素である ACC (アセチル CoA カルボキシラーゼ) をリン酸化して不活性化する。これにより脂肪酸合成が停止し、脂肪酸の燃焼が亢進する。また、ULK1 キナーゼを活性化し、オートファジーを誘導する [?, ?]

5 mTOR と AMPK の相互作用と病態への関与

AMPK は mTORC1 を抑制し、細胞の代謝状態を「成長モード」から「生存・修復モード」へと転換させる。この両者のバランスは健康維持に極めて重要である。

がんに関しては、多くのがん細胞で遺伝子変異により mTORC1 が恒常的に活性化している [?]。AMPK を活性化する薬剤であるメトホルミンのがん予防・治療への応用については、基礎研究や観察研究で有望な結果が示されているものの、ヒトを対象としたランダム化比較試験ではまだ一貫した結果が得られておらず、さらなる検証が続けられている [?]

老化に関しては、カロリー制限が酵母や線虫、マウスなどのモデル生物で寿命を延長する効果は広く認められている。これは AMPK を活性化し、mTOR 活性を抑制するためと考えられている [?]。しかし、この効果には種差があり、ヒトにおいてはカロリー制限が寿命そのものを延長するという確証はまだ得られていない。ただし、多くの健康指標を改善する効果は示されている。

2 型糖尿病に関しては、インスリン抵抗性の状態では、運動による AMPK の活性化がインスリンとは独立した経路で血糖コントロールを改善するため、治療において重要な役割を果たす [?]

5.1 免疫・炎症：サイトカインと慢性炎症への関与

mTOR / AMPK は代謝のみならず免疫応答の質的制御にも関与する。mTOR は T 細胞の分化において、エフェクター系の誘導と制御性 T 細胞の抑制に関与し、CD8 陽性 T 細胞の記憶化にも影響することが示されている [?, ?]。自然免疫では、細胞種依存的に炎症性サイトカイン産生や I 型インターフェロン誘導を制御し、炎症プロファイルの方向づけに関与する [?]

これに対し AMPK の活性化は、いわゆる「擬似飢餓」状態

をもたらし、糖代謝の低下と脂肪酸酸化の亢進を通じて炎症誘導性の代謝再構築を抑制する。結果として NF- κ B 依存の炎症性プログラムが減弱し、制御性 T 細胞や M2 マクロファージ様の抗炎症表現型が促進されることが報告されている [?,?]. このように、mTOR 活性の相対的高低と AMPK 活性の拮抗は、慢性炎症 (inflammaging を含む) の形成と緩和の両面で中心的な役割を果たす可能性がある [?,?].

寿命や長期的健康に対する研究は、ヒトでは観察期間が非常に長期に及ぶため、十分に検証された結果は乏しく、研究レベルは依然として限定的である。

6 栄養摂取とシグナル経路への影響

ここまでの分子メカニズムの理解は、栄養摂取の様式がこれらのシグナル経路に与える影響の考察につながる。栄養素は、mTOR や AMPK の活性を直接変動させる「シグナル」として機能するものと、これらの経路が効率的に機能するための「補因子」として機能するものに大別できる。

6.1 タンパク質 (アミノ酸) 摂取の様式とシグナル応答

タンパク質、特にアミノ酸は mTORC1 を活性化させる強力なシグナルである [?]. そのため、摂取のタイミングと間隔は mTOR と AMPK の活性バランスに影響を及ぼす。

食事の間隔を 4~5 時間あけた場合、食事によって上昇した血中アミノ酸濃度とインスリン濃度が低下し、mTOR の活性は基底状態へとリセットされる。これにより、mTOR によるオートファジーの抑制が解除され、AMPK が働きやすい状態が生まれる。この「OFF の時間」は、細胞が損傷したタンパク質やミトコンドリアを分解・除去し、細胞全体の品質を維持するための重要な修復期間となる [?,?]. この摂取様式は、一般的な健康維持や筋肉の維持に適した生理的なサイクルと言える。

逆に、2 時間おきのような短い間隔での頻繁な食事摂取は、mTOR シグナルがリセットされる時間を十分に確保できず、結果として AMPK とオートファジーの活性が慢性的に抑制される状態につながる可能性が示唆される [?]. 特に、夜間を中心に 12 時間以上の絶食期間を設けることは、AMPK の活性化とオートファジーをより強力に誘導し、細胞の品質維持に貢献すると考えられている [?].

一方で筋肥大の促進など、同化作用の亢進が求められる状況では、3~4 時間おきにタンパク質を摂取する様式が見られる。このアプローチは、一日を通して mTOR を活性化させ続けることで、筋タンパク質合成を高く維持することを意図している。

しかし、この様式には生理的な弊害が伴う可能性が指摘される。mTOR が慢性的に活性化し続けると、AMPK の活性とオートファジーが恒常的に抑制される。オートファジーの抑制は、細胞内で損傷したタンパク質や古くなったミトコンドリアなどの不良品が除去されずに蓄積することを意味する [?]. この細胞内ストレスの増大は、酸化ストレスの亢進や慢性的な炎症を引き起こし、長期的には細胞老化 (セネッセンス) を促進する一因となり、様々な加齢関連疾患 (神経変性疾患、心血管疾患など) のリスクを高める可能性が示唆される [?,?]. また、mTOR シグナル伝達系の慢性的な活性化は、インスリン抵抗性を誘導する可能性も指摘される [?,?].

このため、たとえ筋肥大を目指す場合でも、体の修復機能を維持するために ON/OFF のサイクルを意識することが推奨される。具体的な時間として、一日の中で食事を摂る時間 (イーティング・ウィンドウ) を長くても 12 時間以内、理想的には 8~10 時間程度に設定し、残りの 12~16 時間は固形物を摂らない時間を確保することが、両経路のバランスを保つ上で有益であると考えられる。

なお、現時点ではタンパク質を 3~4 時間毎に摂る日数を何日以内、どの程度の周期にするかについては明確な指標は示されていない。

6.2 ビタミン・ミネラル：補因子としての役割

ビタミン B 群や亜鉛、マグネシウムなどのビタミン・ミネラルは、mTOR や AMPK の活性を直接制御するシグナルではないと報告されている。これらは、代謝経路を構成する無数の酵素の補因子として機能することが報告されている。mTOR や AMPK からシグナルが出されたとしても、代謝を担う酵素群が補因子不足では、その指令は効率的に実行されないことが報告されている。同化作用、異化作用のいずれのプロセスにおいてもこれらの補因子は不可欠であるため、常に至適量を充足させておくことが、細胞全体の代謝能力を維持する上で重要であると考えられる。

6.3 その他の栄養因子：シグナル経路への修飾的作用

糖質については、精製された糖質の過剰摂取が血中のインスリン濃度を慢性的に高めることが報告されている。インスリンは mTORC1 の強力な活性化シグナルであるため、糖質の過剰摂取は mTORC1 の過剰な活性化につながる可能性がある。

ポリフェノールについては、レスベラトロールやケルセチンといった一部の植物由来ポリフェノールが AMPK を活性化させる作用を持つことが報告されている [?]. これらは食事を通じ

て、細胞を「省エネ・修復モード」へと穏やかにシフトさせる可能性を秘めている。

7 臨床試験の現場：mTOR / AMPK 介入の臨床的妥当性

mTOR 経路の薬理的制御は、加齢関連の免疫機能低下に対し臨床的シグナルを示している。高齢者を対象とした無作為化試験では、低用量エベロリムス (RAD001) によりインフルエンザワクチン応答が改善し [?], さらに選択的 TORC1 阻害 (RAD001 と BEZ235 の低用量併用) により感染症発症率の低下と抗ウイルス遺伝子発現の上昇が報告されている [?]

疾患特異的には、異常な mTORC1 活性化を伴う疾患で有効性が検証されている。リンパ脈管筋腫症 (LAM) では、シロリムスが肺機能の低下を抑制し、VEGF-D の低下や QOL 指標の改善を示した [?]. 結節性硬化症 (TSC) 関連の上皮下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) に対しては、エベロリムスが腫瘍体積の有意な縮小をもたらした [?]. これらは mTORC1 過活性化病態に対する標的治療の臨床的妥当性を支持する。

一方で、mTOR 阻害の用量・曝露や mTORC2 への波及は、代謝副作用 (インスリン抵抗性など) に結びつく可能性が前臨床で示されており [?], 適応とレジメン設計には慎重な最適化が求められる。総じて、老化関連の機能低下や mTOR 過活性化病態に対する介入は有望である一方、長期予後や転帰への影響は今後の検証課題である。

8 まとめ

mTOR と AMPK は、細胞が置かれた栄養環境を感知し、成長と代謝のバランスを最適化するための根源的な制御システムである。mTORC1 は同化作用を、AMPK は異化作用をそれぞれ促進し、相互に拮抗することで細胞や個体の恒常性を維持している。

これらの経路の破綻は、がん、代謝疾患、老化といった様々な病態の基盤となる可能性が示されている。本稿で概説したように、栄養素は細胞を左右するシグナルとして、あるいは代謝を支える補因子として、これらの経路に多角的に影響を与える。したがって、タンパク質や糖質などのシグナル栄養素の摂取タイミングや量を考慮すること、具体的には、タンパク質をまずは充足させようとして、タンパク質や糖質などのシグナル栄養素について、mTOR を慢性的に活性化させる 2 時間おきのような頻繁な摂取を避け、夜間を中心に 12 時間以上の絶食期間を設けることで、同化 (ON) と異化 (OFF) の健全な生理的サイク

ルを維持すること、そして同時に、ビタミン・ミネラルなどの補因子を常に充足させておくという視点が、分子栄養学に基づいた健康維持を考える上で必要であること、つまり、食事はタンパク質やビタミン・ミネラルを充足し、夜間 12 時間等感覚を開けて接種することが重要であることが確認された。