

Review article

Melatonin and glucose metabolism.

Kazuki Watanabe^{1,2)}, Sayaka Katagiri²⁾, Atsuhiko Hattori¹⁾

1) Department of Biology, College of Liberal Arts and Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Ichikawa, Chiba, Japan

2) Department of Periodontology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 105-109

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

メラトニンと糖代謝

渡辺数基^{1,2)}、片桐さやか²⁾、服部淳彦¹⁾

1) 東京医科歯科大学・教養部・生物学

2) 東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科・歯周病学

抄録

メラトニン (N-acetyl-5-methoxytryptamine) は夜間に分泌されるホルモンであり、概日リズムの同調因子として知られている。脊椎動物のみならず種を越えて保存されたホルモンであるが、近年エネルギー代謝、特に糖代謝に関して重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。2型糖尿病モデル動物にメラトニンを投与すると、筋・脂肪組織においてインスリンシグナリングが活性化され、インスリンの作用を増強することが報告されている。一方で筆者達はキンギョの脳の初代培養系において、インスリンを含まない培地でもメラトニンを添加すると、糖の取り込みが有意に増加することを見いだした。夜間のメラトニンがインスリンを介さない機序で脳への糖の取り込みを上げている可能性を示しており、メラトニンの糖代謝への関与における新たな知見であると考えている。本稿では、メラトニンの糖代謝に関する哺乳類を中心とした最近の知見を紹介するとともに、メラトニンの糖代謝における進化を考察する。

KEY WORDS: メラトニン、糖代謝、インスリン、2型糖尿病、日周変動

1. 様々な生物種に存在する メラトニンと主な作用

メラトニン (N-acetyl-5-methoxytryptamine) は夜間に分泌されるアミンに属するホルモンである。主に松果体から分泌されるが、他の組織 (網膜や皮膚など) においても産生されることが知られており、脊椎動物、無脊椎動物¹⁾、植物²⁾さらにはシアノバクテリア³⁾にも存在する、種を越えて保存されたホルモンである。

メラトニンの分泌は、概日時計の存在部位として知られている視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) によって制御されており、明暗サイクルに同調した日周リズムを示す。夜間において分泌されたメラトニンは、夜行性の動物では活動の開始 (活発化) のシグナルであり、昼行性の動物では休息 (眠り) を誘導する。メラトニンの日周リズムは血中に限らず、脳脊髄液や唾液、卵胞液にも認められ、概日時計からのシグナルがメラトニンの濃度変化を通して全身の細胞へ伝えられていると考えられている。

これまでメラトニン受容体の存在は、脊椎動物および無脊椎動物を含めた多くの種において報告されている。例えば哺乳類においては視交叉上核をはじめ、大脳、網膜、脊髄、脾臓、胸腺、下垂体、副腎、腎臓、肝臓、膵臓、小腸、心臓、皮膚、肺、精巣、卵巣、筋、脂肪、血管、リンパ球および骨芽細胞といったほぼ全身の器官や細胞において発現していることが知られている (Fig. 1)。哺乳類においては MT1、MT2 の G 蛋白共役型膜受容体が存在し、核内受容

体である ROR α や RZR もメラトニン受容体の候補に挙げられている。また、カルモジュリンやキノリダクターゼなどの蛋白質と結合することや、メラトニン自身がフリーラジカルのスカベンジャー (消去物質) であるなど、多彩な作用機序をもつが、それはおそらくメラトニンが進化的に古い物質であることに起因していると考えられる⁴⁾。

メラトニンの主な作用として概日リズムの同調作用が挙げられるが、近年それに加えて様々な作用が明らかになっている。例えば強力な抗酸化作用を示すこと⁵⁾や骨形成の促進⁶⁾、骨吸収の抑制⁷⁾、免疫系を賦活化させる作用⁸⁾などが報告されている。またメラトニンは体温の日周リズムを制御し⁹⁾、エネルギー代謝に関しても重要な役割を担っている可能性が報告されている。

2. 哺乳類の糖代謝における メラトニンの作用

近年数多くの報告により、メラトニンのエネルギー代謝、特に糖代謝への関与が示唆されている。実は古くからげっ歯類において、メラトニンと糖代謝との関連は示唆されてきた。例えば、1960年代の研究において、松果体除去により耐糖能異常およびグリコーゲン合成の阻害が起きることが示され¹⁰⁾、近年では、グルコース不耐性や末梢組織 (肝臓・脂肪・筋) におけるインスリン抵抗性が増悪することが報告されている¹¹⁾。一方、メラトニンの投与により、

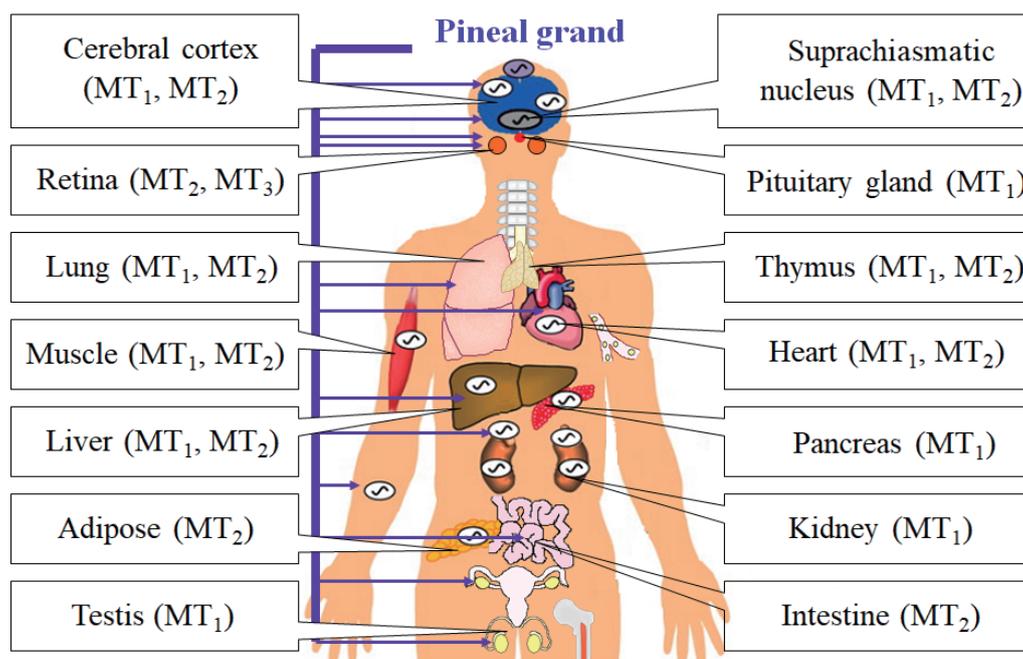


Fig. 1. Distribution of membrane receptors (MT1/MT2) in body of mammals including humans.

Membrane receptors for melatonin exist in the tissues of almost whole body.

糖尿病モデル動物の糖代謝障害やインスリン抵抗性が改善されることが報告され¹²⁾、メラトニンが糖尿病の病態改善に寄与する可能性が示唆されてきた。ヒトにおいても加齢やシフト勤務、夜間の光暴露などによる血中メラトニン濃度が減少した状態では、インスリン抵抗性やグルコース不耐性の増悪などの代謝異常が報告されている¹³⁾。また、メラトニンの血中濃度が低い人は、その後2型糖尿病になるリスクが高いこと¹⁴⁾やMT2の多型の中には2型糖尿病のリスクを高める例などが報告され¹⁵⁾、ヒトにおいてもメラトニンが糖尿病に関与する可能性が示唆されている。

最近の研究では、松果体除去により誘導されるインスリン抵抗性やグルコース不耐性は、インスリンによる細胞内情報伝達系の異常によるものであると考えられている。松果体除去によるメラトニン低下動物のインスリン感受性組織（脂肪、筋）における糖輸送体4（glucose transporter: GLUT4）のmRNA発現は、対照群と比較して有意に減少し、メラトニンの補充投与で改善される¹⁶⁾。一方、糖尿病モデル動物におけるインスリンシグナルの異常（低下）に関しては、メラトニンの添加により、一過性にインスリン受容体のチロシンリン酸化活性の増加、続いてIRS-1のチロシンリン酸化、それへのPI3キナーゼやSHP-2の結合を介してインスリンシグナリングが活性化される¹⁷⁾。こ

の一連の反応はメラトニン受容体のアンタゴニストにより阻害される。さらに、メラトニンを投与すると、脂肪組織において、IRS-1のチロシンリン酸化やPI3キナーゼの活性化によって引き起こされるAktのリン酸化を介し、GLUT4を介した糖の細胞内輸送が観察される¹⁸⁾。またPDK-1やAktの下流に位置するFoxO1やPGC1aを抑制することにより、糖新生系の遺伝子発現の不活性化にも影響していることが示唆されている。以上のことから、メラトニンは、糖尿病モデル動物においては、インスリンの作用を増強することにより、糖の取り込みを促進することが示唆されている（Fig.2）。

3. 夜間に分泌されるメラトニンの糖代謝に関わる生理学的な意味

メラトニンは夜間に松果体から分泌されるが、糖代謝における生理的意義はどこにあるのであろうか？これまでのげっ歯類やヒトにおける報告を見ると、メラトニン分泌量が多い夜間において、血中インスリンレベルは低いことが明らかにされている^{19,20)}。幾つかの報告では、メラトニン添加により膵臓からのインスリン分泌が抑制されることが

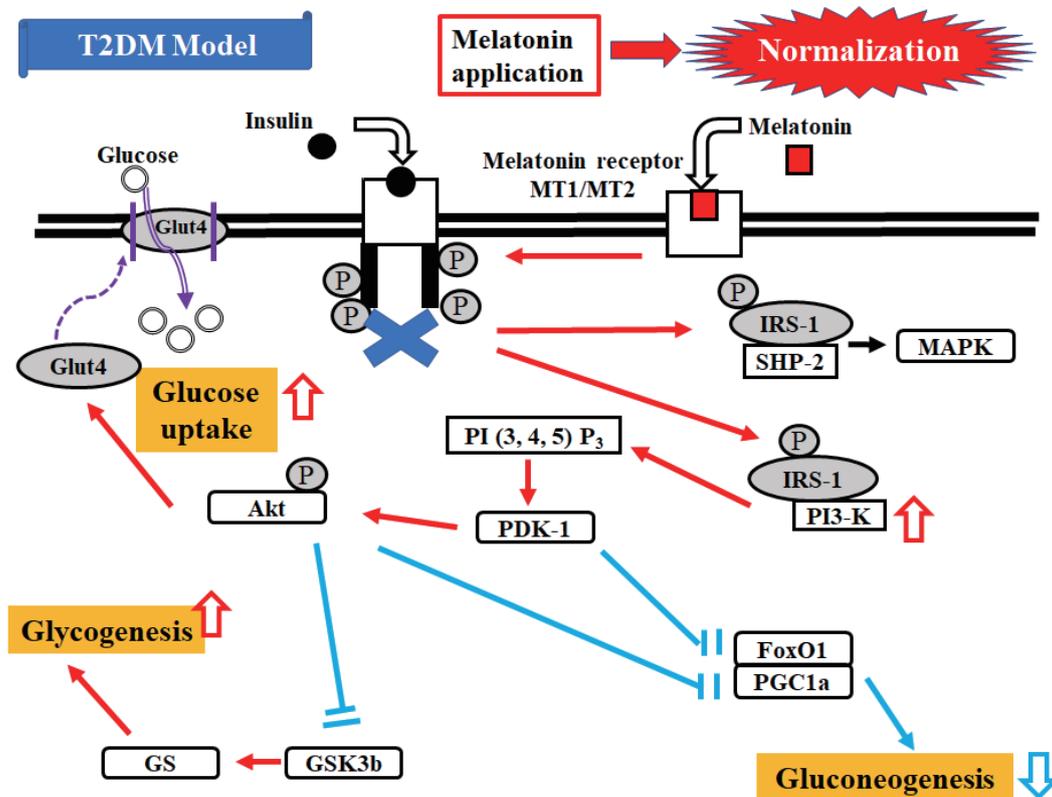


Fig.2. Abnormality of insulin signal in type 2 diabetic animal models and melatonin improving it. Signaling by melatonin is cross talking with insulin signal. “Red” shows the pathways promoted by melatonin and “blue” shows those inhibited by melatonin. (But some pathways are speculated mechanisms by the authors based on recent reports.)

示されている²¹⁾。また、MT2欠損マウスでは対照群と比較しインスリン分泌は増加した。この生理的な意義としては、夜間に分泌されたメラトニンが β 細胞からのインスリン分泌を抑制し、夜間における筋細胞や脂肪細胞への糖の取り込みを制限している可能性が考えられる。

最近我々はGLUT4（代表的なインスリン依存性グルコーストランスポーター）を持たないゼブラフィッシュの近縁であるキンギョを用いて、以下の結果を得た。脳の初代培養系において、インスリンを含まない培地においてメラトニンを添加すると、糖（実際には2-デオキシグルコース）の取り込みが有意に増加することがわかった。2-デオキシグルコースは、グルコースと同様に細胞内へ取り込まれた後に解糖系による代謝を受けないため、糖の取り込み実験によく用いられる。キンギョの脳ではGLUT2が発現しており、GLUT2を介した機序でインスリンを介さない独立した糖の取り込み機構が存在する可能性が示唆された（Fig. 3）。これは夜間のメラトニンが、インスリンの分泌を抑制した上で、インスリンを介さない機序で脳への糖の取り込みを上げて、夜間における脳機能の維持（例えば記憶形成など）に関与している可能性を示しており、メラトニンの糖代謝への関与における新たな知見であると考えている。

4. 下等な生物におけるエネルギー代謝へのメラトニンの関与

シアノバクテリアから存在するメラトニンに関して、生物のエネルギー代謝への関わりの変遷を考えてみる。シアノバクテリアの中にはグルコースを栄養素とすることができるものがあり（*Synechocystis* sp. PCC 6803）、そのグルコース輸送体である膜蛋白（GlcP）の構造は哺乳類のGLUTと高度に類似しており²²⁾、*Escherichia coli*に発現するXylEとも高い相同性を示すことが知られている²³⁾。また線虫において発現している主な糖輸送蛋白質であるFGT-1（mammalian GLUT2-like facilitative glucose transporter）もGLUTと高い相同性を持つことが知られ²⁴⁾、糖輸送体は脊椎動物以前の動物種においても広く存在が確認されている。さらにグルコーストランスポーターの分子進化を調べると、細菌から哺乳類に至るまで高度に保存されている（Fig. 4）。一方、メラトニンは進化的に古くから存在するホルモン（物質）である。これらの下等生物においても、メラトニンが糖代謝に何らかの形で関与していれば、非常に興味深いことである。

生命機能の安定した持続には恒常的なエネルギーが必要であるが、脊椎動物においてはエネルギー媒体としてグル

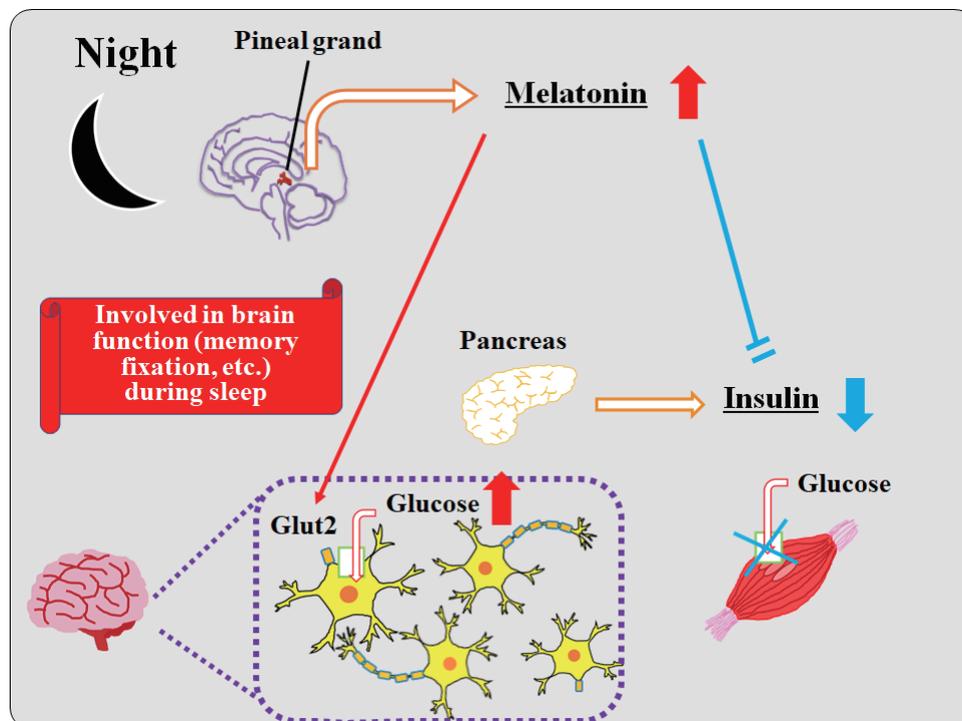


Fig.3. Physiological significance of glucose metabolism by melatonin at night.

It is reported that melatonin inhibits the secretion of insulin from β -cells of the pancreas. Meanwhile, it is also reported that the uptake of glucose in the brain significantly increases at night when the level of melatonin is high compared with that in daytime. Melatonin treatment significantly increased glucose uptake in the primary culture of brain cells in insulin-free culture medium, so that it is considered that melatonin at night inhibits the uptake of glucose to peripheral tissues (muscle and liver) and that increases the uptake of glucose into the brain via insulin independent action.

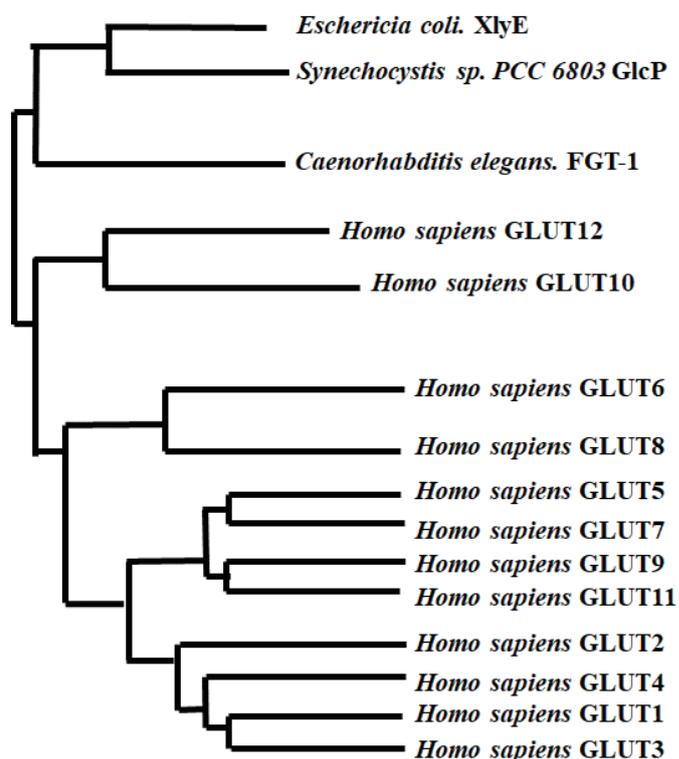


Fig.4. Molecular evolution of glucose transporter.

Glucose transporter has been highly preserved from prokaryote and it exists in bacteria (*Escherichia coli*) and cyanobacteria (*Synechocystis sp. PCC 6803*). Glut2 diverged at an early stage among typical four kinds of glucose transports (1-4) in humans.

コースが存在するのに対して、昆虫の体液では高濃度のトレハロースが溶存しており、植物の維管束では主にスクロースが転流している。しかしこれらは必ずしもエネルギー源として存在しているのではない。水生生物が陸上へ進出した際、直面した問題は乾燥を防ぐことであった。特にトレハロースとスクロースは、乾燥や凍結に対する防御機能を果たしていると考えられている。また、トレハロースやスクロースは、一部の昆虫や植物においてはグルコースへと変換され、エネルギー源として利用されていることも知られている²⁵⁾。

終わりに

メラトニンは様々な作用を持つ非常に興味深いホルモンである。今後はメラトニンの糖代謝・糖尿病への関与がより詳細に解明されていくものと期待している。

利益相反申告

本研究については利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究を遂行するにあたり科研費助成(18K11016)を受けた。本研究の概要は第11回抗加齢内分泌研究会／第18回糖化ストレス研究会(2019年9月1日、京都)にて発表した。

参考文献

- 1) Migliori ML, Romanowski A, Simonetta SH, et al. Daily variation in melatonin synthesis and arylalkylamine N-acetyltransferase activity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Pineal Res.* 2012; 53: 38-46.
- 2) Hattori A, Migitaka H, Iigo M, et al. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem Mol Biol Int.* 1995; 35: 627-634.
- 3) Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, et al. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res.* 2015; 59: 403-419.
- 4) 服部淳彦. 自然界におけるメラトニンの分布. メラトニン研究の最近の進歩, メラトニン研究会編, 星和書店, 東京, 2004; pp17-33.
- 5) Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci.* 2000; 7: 444-458.
- 6) Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation *in vitro* and promotes mouse cortical bone formation *in vivo*. *J Pineal Res.* 2007; 42: 231-239.
- 7) Suzuki N, Hattori A. Melatonin suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the scales of goldfish. *J Pineal Res.* 2002; 33: 253-258.
- 8) Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, et al. Melatonin: Buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 8638-8683.
- 9) Saarela S, Reiter RJ. Function of melatonin in thermoregulatory processes. *Life Sci.* 1994; 54: 295-311.
- 10) Milcu I, Nanu L, Marcean R, et al. The action of pineal extract and epiphysectomy on hepatic and muscular glycogen after prolonged infusion of glucose. *Stud Cercet Endocrinol.* 1963; 14: 651-655.
- 11) Lima FB, Machado UF, Bartol I, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol.* 1998; 275: E934-E941.
- 12) Agil A, Rosado I, Ruiz R, et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2012; 52: 203-210.
- 13) Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med.* 2001; 58: 747-752.
- 14) McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013; 309: 1388-1396.
- 15) Karamitri A, Plouffe B, Bonnefond A, et al. Type 2 diabetes-associated variants of the MT2 melatonin receptor affect distinct modes of signaling. *Sci Signal.* 2018; 11: eaan6622.
- 16) Zanquetta MM, Seraphim PM, Sumida DH, et al. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J Pineal Res.* 2003; 35: 141-148.
- 17) Ha E, Yim SV, Chung JH, et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J Pineal Res.* 2006; 41: 67-72.
- 18) Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2013; 55: 416-423.
- 19) Kalsbeek A, Strubbe JH. Circadian control of insulin secretion is independent of the temporal distribution of feeding. *Physiol Behav.* 1998; 63: 553-558.
- 20) Boden G, Ruiz J, Urbain JL, et al. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol.* 1996; 271: E246-E252.
- 21) Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, et al. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2016; 23: 1067-1077.
- 22) Zhang CC, Durand MC, Jeanjean R, et al. Molecular and genetical analysis of the fructose-glucose transport system in the cyanobacterium *Synechocystis* PCC6803. *Mol Microbiol.* 1989; 3: 1221-1229.
- 23) Sun L, Zeng X, Yan C, et al. Crystal structure of a bacterial homologue of glucose transporters GLUT1-4. *Nature.* 2012; 490(7420): 361-366.
- 24) Feng Y, Williams BG, Koumanov F, et al. FGT-1 is the major glucose transporter in *C. elegans* and is central to aging pathways. *Biochem J.* 2013; 456: 219-229.
- 25) Dus M, Min S, Keene AC, et al. Taste-independent detection of the caloric content of sugar in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 11644-11649.