

1

特集 糖尿病の日本人特異性 ～日本の糖尿病学の確立へ～

日本人2型糖尿病の膵β細胞異常の特異性

佐野麻美, 佐藤吉彦, 駒津光久

信州大学 医学部 糖尿病・内分泌代謝内科学

世界中で急増している2型糖尿病の病態は慢性的に進行する膵β細胞機能の低下と不健康な生活習慣に起因するインスリン抵抗性である。前者は発症に不可欠で、後者はその進展因子ととらえられるが、両者がさまざまな程度で病態形成に関与している。日本人では欧米人に比べて、平均BMIは明らかに低いにもかかわらず、糖尿病の有病率は同程度である。このことは、日本人では欧米人に比べて膵β細胞機能が脆弱であり、わずかなインスリン感受性の低下でも高血糖に至ることを表している。本稿では、糖尿病に至る膵β細胞機能障害を、「膵β細胞量維持機構」、「膵β細胞のインスリン分泌能」、「インクレチン作用」の各観点から概説し、日本人における特異性を欧米人と比較し、日本人糖尿病の特徴を理解することに寄与したい。

はじめに

糖尿病は世界的に患者数が増加している疾患のひとつであり、我が国でも生活習慣の欧米化に伴い患者数は増加の一途をたどっている。我が国で行われた2012年の国民健康・栄養調査では、糖尿病が強く疑われている人が約950万人、糖尿病の可能性を否定できない人が約1100万人にも上ると推定されている。健康人では血糖低下作用を有するインスリンと血糖上昇作用を有するさまざまなホルモンにより血糖値は狭い幅で調節されているが、糖尿病ではインスリン作用不足により高血糖がもたらされる。2型糖尿病の病態には膵β細胞からのインスリン分泌低下が主体のものと標的細胞でのインスリン抵抗性が主体のものがあるが、本稿ではインスリン分泌低下、および膵β細胞量異常について詳しく述べ日本人の特性を明らかにする。

膵β細胞量維持機構の破綻

日本人においてインスリン分泌不全時期を検討した研究では、耐糖能異常になる以前からすでにインスリン分泌低下が存在すると報告されている¹⁾。筆者らの検討でも、空腹時血糖が正常高値の耐糖能正常な日本人では、空腹時血糖がまったく正常な人と比べ明らかに初期インスリン分泌能が低下していることが確認された²⁾。2型糖尿病発症の約10～15年前からインスリン抵抗性は存在しているといわれているが、初期には膵β細胞容積を増大させインスリン分泌を増加することで、抵抗性を代償する。正常耐糖能者では肥満者は非肥満者に比べて膵β細胞量が多いという報告も、この事実を裏付けている³⁾。またPoratらは膵β細胞を特異的に破壊したマウスを用いた実験で、正常血糖であっても膵β細胞内での糖代謝が増加すると

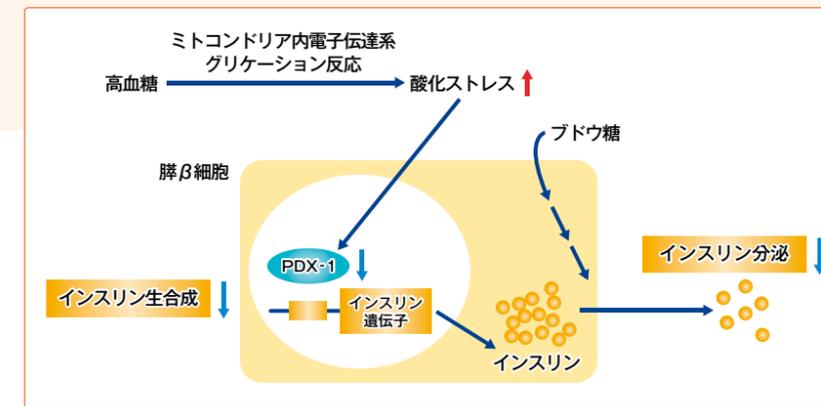


図1 膵β細胞のブドウ糖毒性の想定されるメカニズム

膵β細胞の増殖が増加することを示した⁴⁾。このような膵β細胞の代償機構が破綻し、インスリン分泌能と抵抗性のバランスが崩れると、2型糖尿病を発症する。代償機構の破綻の原因としては膵β細胞の過形成障害と機能低下の両者がある⁵⁾。膵β細胞量の調節にはさまざまな因子が関与している。代表的な因子としては慢性的な高血糖状態、過剰な遊離脂肪酸や抵抗性にかかわるいくつかの因子が挙げられ、これらの因子は膵β細胞機能障害やアポトーシスをもたらし、膵β細胞量の減少につながる。慢性的な高血糖による膵β細胞への悪影響は「糖毒性」として知られている。インスリン分泌低下の機序としては、非酵素的糖化反応の増大やミトコンドリア電子伝達系の活性化を介して惹起される酸化ストレスの関与が考えられている。膵β細胞はスーパーオキシドジスムターゼやカタラーゼなどの抗酸化蛋白質の発現量が他の組織や細胞より低く、酸化ストレスに対して障害を受けやすいと考えられる。酸化ストレスはインスリン遺伝子のプロモーター活性およびmRNA発現量を低下させることで、インスリン遺伝子発現を抑制し⁶⁾、またインスリン転写因子であるPDX-1のDNA結合能を低下させるということも報告されている⁷⁾。さらに高血糖状態が続くと、膵β細胞の一部でアポトーシスが起きる(図1)。実際に糖尿病モデルマウスに対して抗酸化剤を投与すると、アポトーシスの抑制による膵β細胞数の増加がみられるという報告もある⁸⁾。また、過剰な遊離脂肪酸による耐糖能の悪化は「脂肪毒性」として知られている。急速な遊離脂肪酸の増加(3～6時間)はインスリン分泌を

増加させるが、慢性的な高遊離脂肪酸状態では膵β細胞機能不全によるインスリン分泌低下や膵β細胞のアポトーシスが引き起こされる⁹⁾。また慢性的な高遊離脂肪酸状態においては膵β細胞内に中性脂肪が蓄積し、その蓄積の程度はインスリン分泌能障害とよく相関すると報告されている¹⁰⁾。また蓄積量がより増加すると、膵β細胞はアポトーシスをきたす。

2型糖尿病は膵β細胞機能低下によるインスリン分泌低下、また抵抗性による相対的インスリン欠乏に伴う脂肪組織におけるホルモン感受性リパーゼの活性化、またVLDL合成促進などを介して、脂質異常症を合併しやすい。前述の糖毒性と脂肪毒性が合わさり、膵β細胞に相加・相乗的な悪影響を与えると考えられる。

インスリンシグナルと膵β細胞量調節

またインスリンシグナルと膵β細胞量の関係も明らかとなりつつある。インスリン受容体は膵β細胞にも発現しており、膵β細胞特異的インスリン受容体欠損マウスでは、膵β細胞量が減少すると報告されている¹¹⁾。また、IRS蛋白質ファミリーはインスリン受容体やIGF-1受容体の下流に存在する細胞内チロシンキナーゼ基質であり、IRSにはIRS-1からIRS-4という4つのアイソフォームが存在する。そのなかでもIRS-1とIRS-2はインスリン受容体の基質で