

総 説

糖尿病の原因

中 村 直 登

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科*

Pathogenesis of Diabetes

Naoto Nakamura

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

糖尿病の病因は今日でも不明であり、今後の重要な研究分野であるが、現在認知されている諸説について述べる。1型糖尿病は、自己免疫疾患として認知されており、ほぼこれが正しいと思われるが、抗原も同定されておらず、また膵B細胞の破壊機序も充分には理解されていない。2型糖尿病の主たる原因はインスリン分泌能力の低下であるが、低下の機序は不明であり、遺伝的要素が強いと信じられている。近年話題となっているインスリン抵抗性は、脂肪細胞から分泌された蛋白が原因とされているが、詳細はまだ不明であり、早急な結論はかえって臨床の混乱を招いている。

キーワード：自己免疫、インスリン分泌能力、インスリン抵抗性。

Abstract

Pathogenesis of diabetes is still unknown up to today both in type 1 and type 2. Type 1 diabetes is known as a disease of autoimmune, but auto-antigen is not clear. Specific auto-antibodies were found in the early stage of the patients, and relation to the pathogenesis speculated. Pathogenesis of type 2 diabetes is suspected in two major factors. One is impaired insulin secretion and the other is insulin resistance. Ability of insulin secretion is thought as a genetic factor, but regulating gene have not been found. Insulin resistance is mainly depend on body weight. Role of adipo-cytokines secreted from adipocyte is discussed.

Key Words: Autoimmune, Insulin, Secretion, Insulin resistance.

は じ め に

日本における糖尿病の頻度は増加一途であり、固有の合併症である腎症、網膜症、神経障

による健康被害だけでなく、動脈硬化症の進展による脳梗塞、心筋梗塞などの心血管障害による重篤な病態に陥っている患者数が毎年確実に増加している。この増加は約30年間で3~4倍

のスピードであり、この短期間に遺伝的背景が急速に変化するわけではなく、増加の原因はあくまで環境因子であると断言できる。問題は環境の変化があれば糖尿病を発症する群と、糖尿病にならない群と、その間の群が存在することである。この群間の相違を予見できるとすると、糖尿病の早期発見、早期治療に結びつき、合併症の防止には有用であるが、治療にまで応用できるかは不明である。

現在、この相違を遺伝子レベルで解明する試みがされているが、まだまだ解決には程遠い状態であり、今後の更なる研究の進歩が望まれる。

糖尿病の成因による分類

現在、日本糖尿病学会は大まかにいって糖尿病を2群に分類している。1群は1型糖尿病であり、あと1群は2型糖尿病である。この2群は論理的には明快到に区分できるのであるが、臨床的には、そう明快なものではない。特に日本人、おそらく東アジア人をも含めて、では2型糖尿病の患者の多くが肥満しておらず、インスリン分泌も低い。その一部にはインスリン分泌が顕著に低下し、ほとんど1型糖尿病と類似し

た病態をしめすが、何度測定しても自己抗体が陰性である患者が存在する。このような症例を自己抗体陰性1型糖尿病と分類すべきか、インスリン分泌枯渇型2型糖尿病と分類すべきかについては、明快な基準は無く、臨床の現場では困惑している。

また、家族歴の濃厚な症例では、単一遺伝子異常による糖尿病も疑われるが、遺伝子検索する機会も無いため、見逃されている症例も多いと考えられる。したがって、現在の統計は結構あいまいなものであり、簡便な診断法が開発されれば、病型における比率もかなりの変化がありうると考えている(表1)。

1型糖尿病の原因

若年期に好発するこの疾患は、自己免疫疾患であるが、その一部、すなわち劇症1型糖尿病においては、自己免疫の証拠が無く、今でも原因不明である。1型糖尿病は、一般に白人には多いが、東洋人では頻度の少ない疾患であるが、若年に発症するため、若くして合併症を発症する率が高く、その健康障害は重篤である。

この1型糖尿病の原因は、劇症1型糖尿病を除いては、自己免疫であると信じられている。

表1 糖尿病の成因分類

I、	1型	β 細胞の破壊、通常は絶対的インスリン欠乏に至る
	A、	自己免疫性
	B、	突発性
II、	2型	インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある
III、	その他の特定の機序、疾患によるもの	
	A、	遺伝因子として遺伝子が同定されたもの
	B、	他の疾患、条件に伴うもの
IV、	妊娠糖尿病	

実際 1 型糖尿病の発症初期には膵島細胞に存在する蛋白に対する自己抗体が、高率に出現する。これらの抗体が膵島細胞からのインスリン分泌を抑制するという証拠は存在するが²⁾、実際に細胞死をもたらししているかについては、いまだに不明である。モデル動物では T リンパ球の膵島細胞に対する細胞障害性が証明されているが²⁾、人間ではいまだ証明されていない。しかし、人間およびモデル動物において免疫抑制で発症、進展が抑制できたことより、1 型糖尿病は免疫疾患であると考えられている。また、疾患感受性遺伝子の検索においても、多数の遺伝子座が報告されているが、HLA 遺伝子が桁外れに強い関連を示しており、自己免疫の強い関与を支持している。我々の調査でも HLA クラス II 遺伝子との関連は明確であった³⁾。

一方、一卵性双生児における 1 型糖尿病の疾病一致率が 50% に満たないことを考えると、本疾患は遺伝子のみでなく、環境因子にも規定されていると考えられる。環境因子のなかでこれまで 1 型糖尿病との関連が示された例として、ウイルス感染と人工栄養があげられる。

ウイルス感染に関しては、古くからコクサッキー B4、流行性耳下腺炎、風疹、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの感染に続発した 1 型糖尿病の症例が報告されているが、直接の関連については不明である。間接的な関連としてコクサッキー B4 ウイルスと GAD 抗原との抗原相似性が報告されているが、その評価は一定していない。我々の研究結果、すなわち、1 型糖尿病モデル動物において、非特異的免疫賦活物質であるポリ IC を投与しただけで発症を誘発できるという実験結果からは、感染は特定のウイルスである必然性はなく、単に感染による免疫反応の賦活が本症の発症には重要であると推定される⁴⁾。しかし、それでは発症の個体差については説明が困難である。この個体差を説明する因子として考えられるのが制御性 T 細胞である。自己反応性 T 細胞が活性化されても、制御性 T 細胞が強力であれば疾患は発症しないことより、個体差は、この制御性 T 細胞と自己反応性 T 細胞のバランスの差ではないかと推定して

いる。制御性 T 細胞はラットでは RT6 抗原、マウスとヒトでは CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞であると同定されているが、近年新しいマーカーも発見されており、今後この分野の発展が期待される。

最近新しく分類された劇症 1 型糖尿病では、病態は 1 型糖尿病であるにもかかわらず、自己抗体が陰性であることが特徴であり、その病因は現在不明であるが、膵組織にリンパ球の浸潤が認められることより、筆者は Th1 優位の自己免疫が関与していると推察している。

2 型糖尿病の成因

2 型糖尿病の発症には遺伝的要素が存在することは家族調査、一卵性双生児の疾病一致率などで明白である。しかし、日本におけるこの 30 年間での 2 型糖尿病の増加は、明らかに環境因子の影響を証明している。それでは、環境因子の中で糖尿病に関係が深いと考えられる摂取カロリーは、古く縄文時代でも一千五百カロリー程度は摂取していたという説もあり、身体の大きさを考慮すると、時代による変化はそれほど大きくないと考えられる。したがって、現代の糖尿病患者の増大は運動不足が一番大きな原因ではないかと推察される。ここで登場するのがインスリン抵抗性であるが、日本人 2 型糖尿病患者の平均 BMI は 23 であり、欧米人の 30 とは大きな隔りがある。すなわち、日本人は少しのインスリン抵抗性の増大で糖尿病を発症する体質を持っており、逆に欧米人の糖尿病患者はほとんどが肥満を伴っている。近年、糖尿病患者の疫学データが多く発表されているが、そのほとんどが欧米人のデータであり、これをそのまま日本人にあてはめると大きな間違いを犯す危険がある。日本人（おそらく東アジア人）での糖尿病の特徴はインスリン分泌が少ないことである。この点において白人とは大きな違いがあり、その原因は不明である。人種によって差があるものの、2 型糖尿病の発症にインスリン分泌不全とインスリン抵抗性のいずれが先行するか、遺伝的に規定されているかは、議論のあるところである。

インスリン分泌不全に関する研究で、特に注目すべきはインスリンの初期分泌である。OGTTの前値と30分値の差を $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ で表すと、糖尿病患者では0.5以下であるが、健常者では0.5以上である。もっと興味あることに、2型糖尿病の遺伝的負荷のあるものでは、血糖値が正常でも0.5以下である者が顕著に多かった⁵⁾。このことは環境負荷がかかる前から、遺伝的にインスリン分泌不全が先行していることを示しており、日本ではインスリン分泌不全が基本になっていることを示している。インスリン分泌不全の原因は今のところ不明であり、遺伝子検索にて多くの候補が発見されているが、決定的に強い遺伝子はいまだ発見されていない。

インスリン分泌不全に関与する因子に酸化ストレスがある。酸化ストレスは一般に細胞に対して種々の障害を及ぼし、機能異常や細胞死をもたらす。インスリン分泌細胞である膵B細胞は特に細胞内のSODが非常に少ないことで知られており、酸化ストレスに対して脆弱である可能性が高い。糖尿病状態では慢性的高血糖状態となっており、この過剰なブドウ糖が蛋白と結合し、糖化蛋白へ変質する過程で酸化ストレスが発生する。したがって、軽度の血糖上昇がインスリン分泌低下を惹起し、その悪循環によって顕性の糖尿病となる可能性も否定できない。

インスリン分泌促進物質であるブドウ糖が過剰になると、皮肉なことにインスリン分泌は障害される。この現象を「ブドウ糖毒性」と呼び、糖尿病の病態の悪化に強く関連しており重要な要素である。糖毒性は古くから臨床的概念として知られていたが、近年その分子機構が明らかになっている。この糖毒性は、比較的短時間で発現する「ブドウ糖不応性」と慢性高血糖にて惹起される「狭義のブドウ糖毒性」に分けられる。「ブドウ糖不応性」は主として K_{ATP} チャンネル非依存性のブドウ糖応答機構がかかわるとされるインスリン分泌第Ⅱ相の障害を特徴として、糖値の正常化によって可逆的であり、臨床的にはIGTから早期の2型糖尿病での関与が推

定されている。その原因として K_{ATP} チャンネル非依存性のブドウ糖応答機構に関与する細胞内情報伝達系の異常が関与する可能性が示唆されている⁶⁾。一方、「狭義のブドウ糖毒性」はコントロール不良の2型糖尿病患者での関与が推定されており、この反応は一部不可逆的であり、膵B細胞数も減少すると思われる。その原因は膵B細胞内の酸化ストレスの亢進であり、この亢進によってインスリンmRNAが減少し、インスリン合成の低下を招く。またインスリン遺伝子の転写因子として知られるPDX-1のDNA結合能が低下してインスリン合成が低下する⁷⁾。酸化ストレス亢進状態が慢性化するとB細胞はアポトーシスに陥ることも知られており、このためにB細胞数が減少すると推定されている⁸⁾。

インスリン分泌障害の成因の一つとして、entero-innsular axisの破綻、すなわちインクレチン作用の減弱により、摂食後のインスリン分泌が低下し、耐糖能障害が生じると古くから論じられていた。インクレチンとは「摂食時に分泌されブドウ糖濃度依存性にインスリン分泌を刺激する消化管ホルモン」と定義されている。このインクレチンにはgastric inhibitory polypeptide (GIP)とglucagon-like peptide-1 (GLP-1)がある。特にGLP-1にはインクレチン作用のほか、グルカゴン分泌抑制、インスリン感受性増強、食欲抑制、胃排泄の遅延などを介して血糖の制御に重要な役割をはたしている(表2)。実際GLP-1の投与は米国では臨床応用されており、血糖値の低下とともに体重の減少を認めているところが、他の血糖降下薬との大きな違いである。このホルモンはインスリン分泌不全を基本とし、その上に少々のインスリン抵抗性をもつ、日本人の2型糖尿病患者には適した薬剤となることが推定される。また、このGLP-1の分解酵素であるdipeptidyl dipeptidase IV (DPP 4)の阻害物質もすでに欧米では臨床使用されており、GLP-1よりは効果が劣るものの、経口投与できることから、軽症患者での効果が期待されている。

インスリン抵抗性は糖尿病発症の重要な因子

表2 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の作用

刺激・促進・増強される現象
1、グルコース濃度依存的インスリン分泌
2、インスリン生合性
3、インスリン感受性
4、膵島細胞の再生・増殖・分化促進
5、ソマトスタチン分泌促進
6、胃液、胃酸分泌
7、食欲抑制
8、中枢神経系のストレス反応
抑制・遅延される現象
1、胃排泄
2、食欲
3、グルカゴン分泌

新時代の糖尿病学 p535 より改編

であり、近年の日本人での糖尿病患者数の増加の原因として最も重要な要素である。近年、肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常を同時に合併する患者で動脈硬化性疾患が多いことより、その原因を脂肪細胞に求めて脂肪細胞から分泌される生理活性物質をアディポサイトカインと命名した。これらの中でも糖尿病と関連深い物質がTNF- α とアディポネクチンである。TNF- α はインスリン受容体のシグナルを妨害することによってインスリンの効果を減弱させることが知られている⁹⁾。一方、アディポネクチンは耐糖能を改善させるとの報告があり¹⁰⁾、これらの両方を改善する薬物としてPPAR γ のリガンドが開発され発売されている。この薬物は確かにインスリン抵抗性を改善し、特に肥満者の血糖値を顕著に低下させるが、本来期待されていた動脈硬化症への効果は、いまだに明確なものではない。しかし、肥満者のインスリン抵抗性を改善するという目的は達しており、またヒトに

においてインスリン抵抗性が糖尿病の原因であることを直接証明した点においても意義深い。まだ、作用機序において不明な点も多く、アディポサイトカインについても研究途上であり、今後の更なる発展が期待される。

おわりに

以上、今日までの知見を1型、2型糖尿病を中心に解説したが、全体の数%は特定の遺伝子異常による糖尿病であることがすでに判明しており、その病態も明確になっており、詳細がすでに各所で述べられているため今回の解説からは除外した。前述したとおり、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子の同定が困難であり、かつ、病態においても人種差がある疾患であるため、原因の同定にはまだまだ時間がかかるものと思われる。しかし、近年の研究発展のスピードは尋常ではなく、近い将来にかなりの進展が期待できる。

文 献

1) Fukui M, Nakano K, Nakamura N, Maruya E, Saji H, Obayashi H, Ohta K, Ohta M, Mori H, Kajiyama S,

Wada S, Kida Y, Kosaka K, Deguchi M, Shigeta H, Kitagawa Y, Kondo M. HLA-DRB1 alleles contribute to

- determining the prognosis of Japanese diabetes mellitus positive for antibodies to glutamate decarboxylase. *J Clin Immunol* 1998 Jan; 18: 89-92.
- 2) Kitagawa Y, Kanatsuna T, Kajiyama S, Nakamura N, Nakamura Y, Kano Y, Nakano K, Kondo M, Ludvigsson J. Islet cell surface antibodies preferentially inhibit glucose-stimulated insulin release in vitro. *Diabetes Res Clin Pract* 1990 Apr; 9: 7-13.
 - 3) Nakamura N, Woda BA, Tafuri A, Greiner DL, Reynolds CW, Ortaldo J, Chick W, Handler ES, Mordes JP, Rossini AA. Intrinsic cytotoxicity of natural killer cells to pancreatic islets in vitro. *Diabetes* 1990 Jul; 39: 836-43.
 - 4) Nakamura N, Tsutsumi Y, Kimata S, Sawada M, Hasegawa G, Kitagawa Y, Nakano K, Kondo M, Nakao H, Makino S. Induction of diabetes by PolyI:C and anti-RT6.1 antibody treatment in DR-BB rats. *Endocrinol Jpn* 1991 Oct; 38: 523-6.
 - 5) 小坂樹徳. 血中インスリンからみた糖尿病の成因と臨床. 第17回日本医学会総会講演集Ⅲ 1967; p135.
 - 6) Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992 Aug; 13: 415-31.
 - 7) Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, Fujitani Y, Kamada T, Kawamori R, Yamasaki Y. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* 1997 Jan 1; 99: 144-50.
 - 8) Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes* 1999 Dec; 48: 2398-406.
 - 9) Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 1993 Dec 15; 268: 26055-8.
 - 10) Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Feb 13; 98: 2005-10. Epub 2001 Feb 6.

著者プロフィール



中村 直登 Naoto Nakamura

昭和24年9月30日生

昭和51年3月31日 京都府立医科大学医学部卒業

昭和53年4月1日 松下健保松下山院第二内科勤務

昭和58年4月1日 京都市立病院内科代謝科勤務

昭和60年4月1日 アメリカ合衆国マサチューセッツ大学医学部へ留学（マサチューセッツ大学医学部内科糖尿病科リサーチフェロー）

昭和63年10月1日 JR 大阪鉄道病院血液内分泌内科主任医長

平成3年10月25日 医学博士（京都府立医科大学 乙1222号）

平成5年4月1日 明治鍼灸大学鍼灸学部教授，内科学教室勤務

平成9年4月1日 京都府立医科大学学内講師，第一内科学教室勤務

平成10年4月1日 京都府立医科大学講師，第一内科学教室勤務

平成15年4月1日 京都府立医科大学大学院医学研究科講師，内分泌機能制御学

平成16年6月1日 京都府立医科大学大学院医学研究科助教授
内分泌機能制御学

平成18年4月1日 京都府立医科大学病院教授

平成21年2月1日 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学教授
現在に至る