

<特集「内分泌疾患 update」>

内分泌疾患とインスリン抵抗性

千丸 貴 史*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Insulin Resistance in Endocrine Disease

Takafumi Senmaru

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

抄 録

インスリン抵抗性は糖尿病やメタボリック症候群などの代謝障害における病態生理と密接に関連している。甲状腺疾患、副腎およびその関連疾患、性腺疾患などの内分泌疾患はしばしばインスリン抵抗性を惹起することがあり、その診断・鑑別において重要な臨床徴候である。インスリン抵抗性は末梢組織における内因性インスリンに対する応答低下を表しており、脂肪組織・骨格筋におけるインスリン刺激による糖取込み減少、および肝臓からの糖放出増加（肝臓インスリン抵抗性）が主な成因である。末梢組織における糖取込みはグルコース輸送体4（GLUT4）の細胞内から細胞膜への移行（translocation）を介して行われる。内分泌疾患におけるインスリン抵抗性惹起機構は、インスリンシグナル伝達関連タンパクのリン酸化障害、経毛細血管性インスリン伝達の障害、グリコーゲン合成の低下、ミトコンドリア機能障害などが成因として考えられている。臨床の場において内分泌疾患患者に対するインスリン抵抗性の評価が推奨される。またホルモン異常によるインスリン抵抗性惹起機構の分子機序の解明のため更なる基礎研究が必要である。

キーワード：糖取込み、インスリンシグナル伝達、グルコース輸送体4（GLUT4）。

Abstract

Insulin resistance is closely associated with the pathophysiology of metabolic disorders such as diabetes and metabolic syndrome. Furthermore, insulin resistance appears to be a clinically important manifestation of various endocrine diseases including thyroid disorder, adrenal and adrenal-related disorder, and gonadal disorder. Insulin resistance indicates the presence of an impaired peripheral tissue response to endogenously secreted insulin. It is typically caused by decreased insulin-stimulated glucose uptake in the adipose tissue and in the skeletal muscle, and increased glucose output from the liver (hepatic insulin resistance). In the peripheral tissue, insulin increases glucose uptake by promoting the translocation of glucose transporter 4 (GLUT4), from intracellular vesicles to the plasma membrane. The major mechanisms involved in insulin resistance in the endocrine disease include impaired

平成26年1月14日受付

*連絡先 千丸貴史 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
semmarut@koto.kpu-m.ac.jp

phosphorylation of insulin signaling proteins, reduced transcapillary insulin delivery, decreased glycogen synthesis and impaired mitochondrial oxidative metabolism. All patients with common endocrine disease should be performed an evaluation of insulin resistance. Further studies are needed to clarify the underlying pathophysiology of the clinically meaningful relationship between endocrine disease and insulin resistance.

Key Words: Glucose uptake, Insulin signaling, Glucose transporter 4 (GLUT4).

はじめに

インスリン抵抗性は糖尿病，メタボリック症候群，肥満症などの代謝障害における病態生理と密接に関連している。インスリン抵抗性は末梢組織における内因性インスリンに対する応答低下を表しており，脂肪組織・骨格筋におけるインスリン刺激による糖取込み減少，および肝臓からの糖放出増加（肝臓インスリン抵抗性）が主な成因である。

内分泌疾患はしばしばインスリン抵抗性を惹起することがあり，その診断・鑑別において重要な臨床徴候である。また，各疾患におけるインスリン抵抗性の成因を理解することにより，内分泌疾患に合併する代謝異常に対するより適切な治療戦略をもたらすことができる。

シグナル伝達とインスリン抵抗性

脂肪組織・骨格筋は全身のグルコース恒常性に重要な役割を果たし，特に骨格筋はインスリン刺激による糖取込みの約85%を担う¹⁾。糖取込みはグルコース輸送体4 (GLUT4) の細胞内から細胞膜への移行 (translocation) を介して行われるが，そのシグナル伝達は多岐にわたる (図1)。インスリンは膜貫通型受容体へ結合し，インスリンシグナル伝達分子 (IRS, PI3K, PKB/Akt etc.) のリン酸化を介し，GLUT4による糖取込みを促進させる²⁾。インスリン抵抗性は，これらのカスケードの障害により GLUT4 を介した糖取込みの減少により惹起される。

肥満と内分泌疾患

肥満は，“脂肪組織が過剰に蓄積した状態”と定義される。指標として body mass index (BMI)

= 体重(kg)/身長(m)² が一般的に用いられており，日本肥満学会の診断基準では BMI \geq 25 が肥満とされる。肥満に起因あるいは関連する健康障害を生じ，治療 (減量) が必要な病態を肥満症という。肥満症におけるインスリン抵抗性は内臓脂肪増加によって内分泌臓器としての脂肪組織から分泌されるレプチン，アディポネクチン，TNF- α ，MCP-1 などのアディポカインプロファイルの変化により惹起されると考えられている。二次性，症候性肥満の原因疾患の鑑別および除外診断が必要であり，特に内分泌性肥満は治療により改善しうる可能性が高く，その鑑別が重要である (表1)。

甲状腺疾患とインスリン抵抗性

甲状腺ホルモンはインスリン受容体や GLUT4 の発現調節およびシグナル伝達機構において重要な役割を果たしている³⁾。臨床的には甲状腺機能亢進症・低下症いずれにおいてもインスリン抵抗性を認めることがある。その機序として GLUT4 translocation の障害，グリコーゲン合成の減少，細胞内における糖異化作用の減弱，血流の変化，筋肉の酸化能低下などが考えられているが，詳細な分子機序については未だ不明な点が多く今後更なる研究が必要である。

副腎および副腎関連疾患とインスリン抵抗性

原発性アルドステロン症は副腎からのアルドステロン過剰分泌により，高アルドステロン血症・低レニン性高血圧，低カリウム血症をきたす病態である。高血圧以外には特異的な徴候や症状が認められないことが多い。約20%に糖代謝異常が認められ，その成因として，低カリ

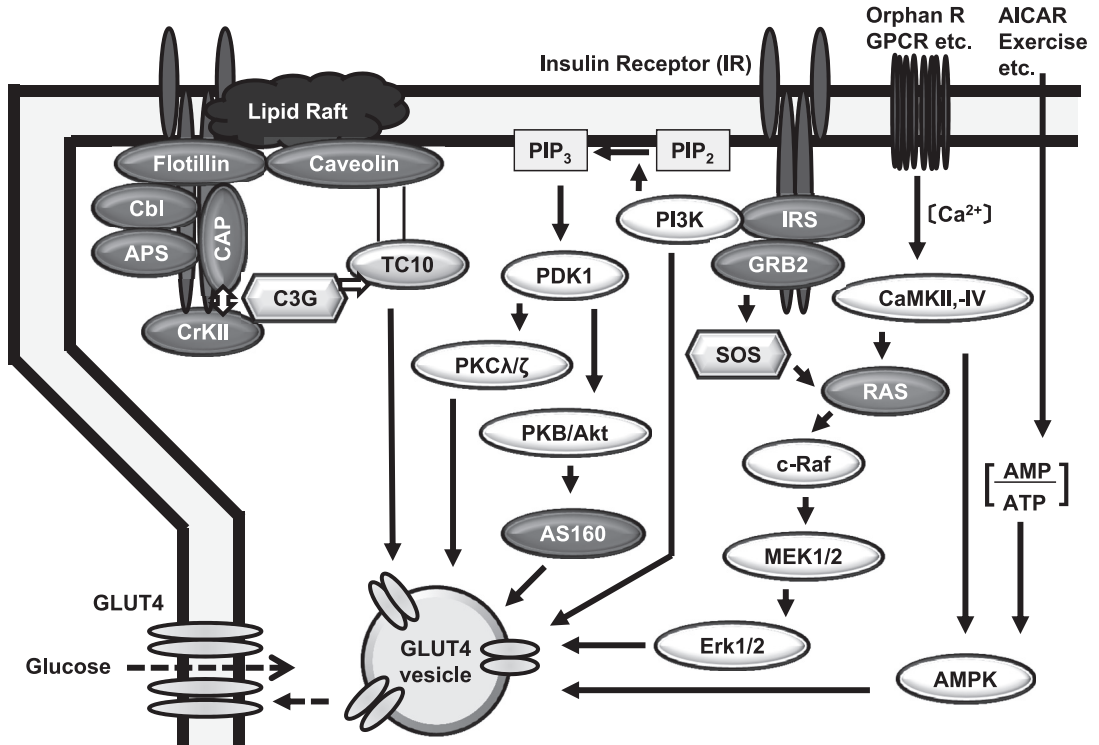


図1 グルコース輸送体4 (GLUT4) translocation シグナル伝達機構

表1 内分泌性肥満の原因疾患
日本肥満学会：肥満診断基準 2011 より

1. Cushing 症候群
2. 甲状腺機能低下症
3. 偽性甲状腺機能低下症
4. インスリンノーマ
5. 性腺機能低下症
6. Stein-Leventhal 症候群

ウム血症によるインスリン分泌低下とアルドステロンによるインスリン抵抗性の二つの機序が示唆されている。アルドステロンは、インスリン受容体やシグナル伝達カスケードを直接的に

阻害する作用に加え、脂肪細胞における炎症性サイトカインの産生および酸化ストレス増加を介した間接的作用により、インスリン抵抗性を惹起する⁴⁾。

Cushing 症候群は、慢性的なグルココルチコイド (コルチゾール) の過剰により高血圧、耐糖能異常をきたし、中心性肥満、満月様顔貌、野牛肩、皮膚の菲薄化、腹部の赤色皮膚線状、近位筋の筋力低下など特徴的な所見を呈する疾患である。原因により、副腎性Cushing症候群、下垂体性Cushing病、異所性ACTH症候群などの病型に分類されるが、いずれの場合も過剰なグルココルチコイド分泌がインスリン抵抗性を惹起する。グルココルチコイドは末梢組織においてインスリンシグナル伝達を抑制することによりインスリン感受性を減少させる。さらに、タンパク質代謝異常および脂質代謝異常を惹起し結果的にインスリンシグナル伝達カスケードを阻害する⁵⁾。また、インスリン抵抗性および

高血圧症のある男性の骨格筋においてグルココルチコイド受容体が増加していることが報告されており⁶⁾、グルココルチコイド受容体の発現・機能異常がインスリン抵抗性の成因に関与することが示唆されている。

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節細胞に発生するカテコラミン産生腫瘍であり、高血圧を約80%に認め、また約半数に脂質異常症、耐糖能異常を合併する⁷⁾。糖代謝異常にはインスリン抵抗性およびインスリン分泌抑制の両者が関連している⁸⁾。

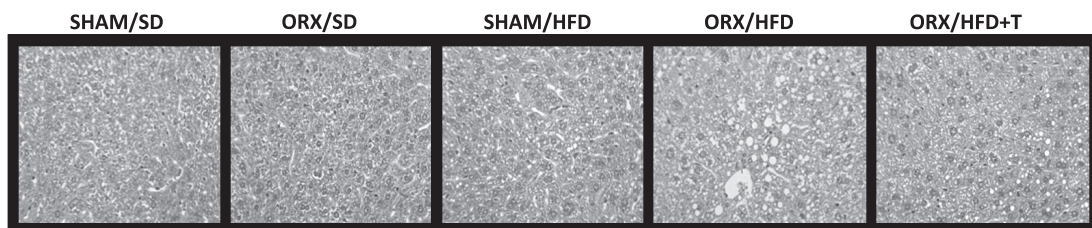
副腎偶発腫瘍は、副腎と無関係な疾患・症状の精査、または健診に際し施行された画像検査で偶然に発見された副腎腫瘍であり、高い頻度

で(20%~75%)糖尿病あるいは耐糖能異常を合併する⁹⁾。ホルモン非産生腺腫を含めた副腎偶発腫瘍患者では、IL-6、アディポネクチン、レジスチン、TNF- α 、MCP-1といった炎症性サイトカインの上昇が報告されており¹⁰⁾、インスリン抵抗性との関連が示唆されている。

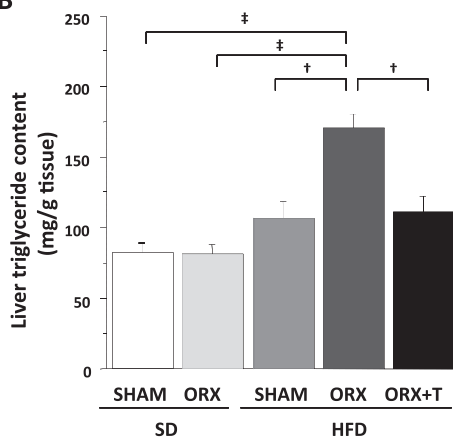
性腺疾患とインスリン抵抗性

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) は、思春期以降の生殖可能年齢の女性において、無月経や希発月経などの慢性排卵障害を呈し、形態学的には卵巣に多数の閉鎖卵胞を認め、時に多毛、男性化徴候、高アンドロゲン血症を認める症候群である。インスリ

A



B



C

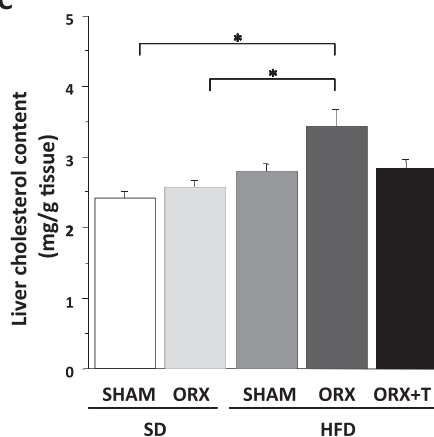


図2 肝臓の脂質蓄積に対するテストステロン低下と高脂肪食の影響 (文献 16 より)

A: 肝臓組織のHE染色像, B: 肝臓中性脂肪含有量, C: 肝臓コレステロール含有量

SHAM: 擬処置マウス, ORX: 精巣摘出マウス, ORX+T: 精巣摘出+テストステロン補充マウス, SD: 通常食, HFD: 高脂肪食

ン抵抗性に伴う肥満、脂質異常症、耐糖能異常、虚血性心疾患のリスクが高い。PCOSにおけるインスリン抵抗性はインスリンシグナル伝達関連タンパクのリン酸化障害、筋繊維組成の変化、経毛細血管性インスリン伝達の障害、グリコーゲン合成の低下、ミトコンドリア機能障害などが成因として考えられている¹¹⁻¹³。

一方、精巣の内分泌機能と精子形成能の少なくとも一方が障害された男性性腺機能低下症に伴う低アンドロゲン症もインスリン抵抗性増大の危険因子として注目されている。アンドロゲン低下とインスリン抵抗性との関連についての臨床知見が筆者らの研究グループをはじめ国内外において報告されているが^{14,15}、その詳細な分子機序に関する研究報告は乏しい。最近筆者らは高脂肪食にて飼育した精巣摘出マウスが、肝臓における脂質/リポタンパク質代謝関連遺伝子発現異常を介して脂肪肝を呈し、テストステロンの補充にて改善を認めることを報告した

(図2A, B)¹⁶。また著明な耐糖能異常および骨格筋におけるGLUT4の発現低下を認めた。筆者らは現在アンドロゲン低下によるインスリン抵抗性惹起機構の分子機序解明のため更なる研究を行っている。

ま と め

内分泌疾患においてインスリン抵抗性は重要な臨床徴候である。その主な発症機序として、末梢組織におけるインスリンシグナル伝達障害を介した糖取込み低下が考えられる。臨床の場において内分泌疾患患者に対するインスリン抵抗性の評価が推奨される。またホルモン異常によるインスリン抵抗性惹起機構の分子機序の解明のため更なる基礎研究が必要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30: 1000-1007.
- 2) Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
- 3) Amati F, Dubé JJ, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. *Med Sci Sports and Exerc* 2009; 41: 265-269.
- 4) Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 250: 776-783.
- 5) van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 81-93.
- 6) Reynolds RM, Chapman KE, Seckl JR, Walker BR, McKeigue PM, Lithell HO. Skeletal muscle glucocorticoid receptor density and insulin resistance. *JAMA* 2002; 287: 2505-2506.
- 7) Stenström G, Sjöström L, Smith U. Diabetes mellitus in pheochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol* 1984; 106: 511-515.
- 8) Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3632-3636.
- 9) Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273-285.
- 10) Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morricone L, Dall'Asta C, Corsi MM, Ambrosi B. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism* 2007; 56: 686-692.
- 11) Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol*

- Endocrinol Metab 2005; 288: E1047-1054.
- 12) Holmång A, Niklasson M, Rippe B, Lönnroth P. Insulin insensitivity and delayed transcapillary delivery of insulin in oophorectomized rats treated with testosterone. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 427-438.
- 13) Skov V, Glinborg D, Knudsen S, Jensen T, Kruse TA, Tan Q, Brusgaard K, Beck-Nielsen H, Højlund K. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2007; 56: 2349-2355.
- 14) Fukui M, Koyama M, Nakagawa Y, Itoh Y, Nakamura N, Kondo M. Castration and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1032-1033.
- 15) Fukui M, Kitagawa Y, Ose H, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Role of endogenous androgen against insulin resistance and atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3: 25-31.
- 16) Senmaru T, Fukui M, Okada H, Mineoka Y, Yamazaki M, Tsujikawa M, Hasegawa G, Kitawaki J, Obayashi H, Nakamura N. Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62: 851-860.

著者プロフィール



千丸 貴史 Takafumi Senmaru

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・病院助教

略歴：2004年3月 滋賀医科大学医学部医学科 卒業

2004年4月 京都府立医科大学附属病院臨床研修医

2006年4月 社会保険神戸中央病院内科専攻医

2008年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程 入学

2012年3月 同 卒業

2012年4月～現職

専門分野：糖尿病学, 代謝学

- 主な業績：1. Senmaru T, Fukui M, Okada H, Mineoka Y, Yamazaki M, Tsujikawa M, Hasegawa G, Kitawaki J, Obayashi H, Nakamura N. Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62: 851-860.
2. Senmaru T, Fukui M, Kuroda M, Tanaka M, Ushigome E, Sakabe K, Nakanishi N, Mineoka Y, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Serum pepsinogen I/II ratio is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 161-166.
3. Senmaru T, Fukui M, Tanaka M, Sakabe K, Ushigome E, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. N-terminal pro-brain natriuretic peptide could be a maker of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Heart Vessels* 2013; 28: 151-156.
4. Senmaru T, Fukui M, Kobayashi K, Iwase H, Inada S, Okada H, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N, Iwasaki M, Yabe D, Kurose T, Seino Y. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor is effective in patients with type 2 diabetes with high serum eicosapentaenoic acid concentrations. *J Diabet Invest* 2012; 3: 498-502.
5. Senmaru T, Fukui M, Tanaka M, Kuroda M, Yamazaki M, Oda Y, Naito Y, Hasegawa G, Toda H, Yoshikawa T, Nakamura N. Atrophic gastritis is associated with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 39-41.
6. Senmaru T, Yamazaki M, Okada H, Asano M, Fukui M, Nakamura N, Obayashi H, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami A, Hasegawa G. Pancreatic insulin release in vitamin C-deficient senescence marker protein-30/gluconolactonase knockout mice. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 114-118.