

日本人の糖尿病の遺伝素因・分子病態の 解明とオーダーメイド治療

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
門 脇 孝*

我が国における糖尿病患者数の激増は、もともとインスリン分泌低下の素因を持つ日本人が、高脂肪食や運動不足などにより惹起された肥満を介してインスリン抵抗性要因にさらされたためである。肥満は脂肪細胞の肥大した状態であり、エネルギーの蓄積がエネルギー消費を上回った時に起こってくる。そこで、日本人において、エネルギー蓄積や消費に関与しうる遺伝子の多型と肥満・インスリン抵抗性・糖尿病との関連につき検討した。その結果、PPAR γ Pro12 Ala 多型、 β 3アドレナリン受容体 Trp64 Arg 多型、アディポネクチンイントロン2T G 多型などの疾患感受性遺伝子が明らかにされた。これらの遺伝子多型はいずれも脂肪蓄積やインスリン抵抗性を引き起こすものであり、人類の歴史の中で飢餓の時代に生存に有利であった体質、すなわち儉約遺伝子(thrifty genotype)と考えられる。日本人におけるこれらの遺伝子多型の頻度は白人に比しても高率であった。このような候補遺伝子アプローチに加え罹患同胞対法を用いた全ゲノムマッピングを行ったところ、日本人2型糖尿病遺伝子を含む可能性のある染色体領域を、1p36,2q34,3q27,6p23,7p22,9p,11p13,15q13,20q12の9カ所同定した。このうち3q27は前述のアディポネクチン遺伝子を含む領域である。また11p13,20q12は β 細胞の発生分化や機能維持に重要な転写因子と考えられるそれぞれPax6, HNF-4 α を含む領域である。

このように、日本人糖尿病の分子病態の特徴は、(1)高率な儉約遺伝子の存在、(2)高脂肪食、運動不足など欧米型生活習慣の導入、(3)農耕民族の特徴であるインスリン分泌能低下、にまとめられる。この病態に対し、欧米型生活習慣への介入は重要だが、それには一定の限界がありQOLの低下を伴うこともある。そこで、根本的対策として、このような儉約遺伝子の働きを抑制する薬物療法が有効であると考えられる。実際、肥満・インスリン抵抗性・糖尿病モデルであるKKAYマウスに、PPAR γ /RXR阻害薬のHX531、 β 3アドレナリン受容体作動薬、あるいはリコンビナントアディポネクチンを投与すると、インスリン抵抗性や糖尿病の発症が抑制された。21世紀の遅くない時期に糖尿病感受性や抵抗性を規定する遺伝子多型の全体像が明らかになった暁には、SNPsによる発症前診断にもとづく効果的、効率的な発症予防が可能になると期待される。同時に、発症した糖尿病に対してもSNPsレベルでの診断とそれに基づいた治療薬の処方、オーダーメイド医療も可能となろう。

Genetic Basis and Molecular Mechanism of Type2 Diabetes

Takashi Kadowaki Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo



*かどわき・たかし：昭和53年3月東京大学医学部卒業 昭和53年6月東京大学医学部付属病院内科研修医 昭和55年6月東京大学医学部第三内科入局 昭和61年4月東京大学第三内科助手 昭和61年10月米国国立保健研究所(NIH)糖尿病部門客員研究員 平成2年9月東京大学第三内科助手 平成8年6月東京大学医学部第三内科講師 平成10年4月東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科講師 平成13年1月東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科助教授(現職)

Key words

- PPAR γ
- アディポネクチン
- 儉約遺伝子
- 罹患同胞対法
- SNPs

ただいまご紹介にあずかりました東京大学糖尿病・代謝内科の門脇です。第3回日本医学会シンポジウムという大変立派な会にお招きいただきまして、組織委員長の廣重先生をはじめとする組織委員会の先生方、また、森先生、高久先生をはじめとする日本医学会の関係の方々々に心より御礼申し上げます。

日本人の糖尿病は患者が700万人、また予備軍が700万人いると言われていますが、その大部分は2型糖尿病です。2型糖尿病はインスリン分泌不全にインスリン抵抗性が加わってインスリンの作用不足をきたし高血糖に至る病気です。インスリン分泌不全は主に遺伝的要因によって規定され、インスリン抵抗性は遺伝的な要因もありますが、主には高脂肪食、運動不足などの生活習慣からくる肥満がインスリン抵抗性の原因となります。

日本人のインスリンの分泌は白人のインスリン分泌に比べて2分の1ないし4分の3に低下しています。これは恐らく日本人を含むアジア人が農耕民族であり、過去数千年間肉食や脂肪摂取の習慣がほとんどなく、従って肥満やインスリン抵抗要因がなかったために膵ベータ細胞への負担が軽く、ベータ細胞の数や機能が增加するチャンスがなかったためと考えられています。

一方、欧米人は狩猟民族であり、この数千年間、肉食や高脂肪食の習慣があり、従ってベータ細胞への負荷が大きくなり、ベータ細胞の数や機能が増大したと考えられています。ところがこの50年間、日本人は急速に肉食や高脂肪食の習慣を取り入れ、ベータ細胞の機能が少ないにもかかわらず、インスリン抵抗性要因が増したために現在特に日本人やアジア人で糖尿病が急増しているわけです。

糖尿病患者数はこの50年間で少なくとも20倍以上になっています。50年間で遺伝的要因は変わらないので、50年前にはインスリン分

泌能が低くても、生活習慣の上でインスリン抵抗性要因がほとんどなかったために糖尿病が予備軍でとどまっていたと考えられます。ところが、その後生活習慣によるインスリン抵抗性が増大したために今糖尿病が顕在化していると理解されます。それでは生活習慣上のインスリン抵抗性は何かと申しますと、1日のエネルギー摂取量は、この50年間ほとんど変わっていないのです。しかしその内訳をみますと、脂肪摂取の割合が50年前には伝統的な和食を反映して6%ほどでありましたが、現在は28%程度と、少なくとも4倍以上になっています。また、自動車の保有台数やエレベーターやエスカレーターの普及から容易に想像されるように、深刻な運動不足に陥っています。高脂肪食と運動不足は、肥満の2大原因と言われてます。

実際に経年的にボディ・マス・インデックス(BMI)の変化を見てみると、男性も女性も今から50年前は、BMIが21から22と、もっとも長生きができる値とされる値で、それが長寿国日本を作ってきたと考えられます。ところがこの50年間、男性のBMIは全ての年齢層で右肩上がりに増大しています。実際糖尿病、高脂血症や高血圧が少なくとも2倍以上になることから肥満症と定義されるBMI 25以上の方が、男性では日本で1千300万人います。女性は20代の女性、最近では30代の女性は、ダイエットブームや痩せ願望からBMIが年々むしろ低下しています。ところが、40代以降の女性は、男性と同程度の肥満傾向であり、肥満と診断される者は女性でも1千万人います。

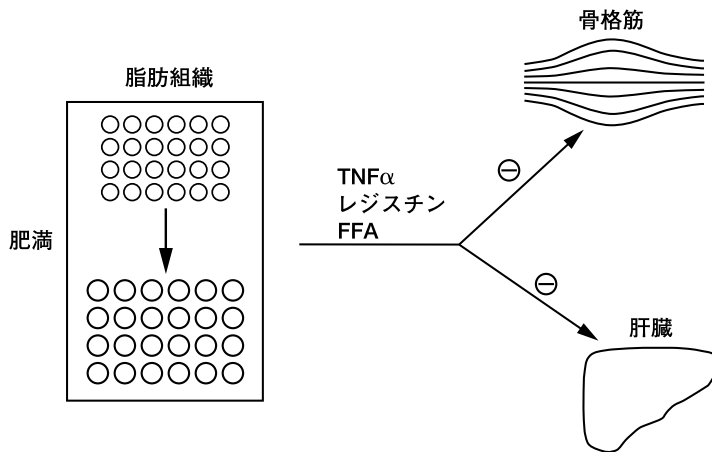
肥満が糖尿病の発症率にどのように影響を与えるのかみると、既応最大肥満度が0%~10%という標準体重あるいはやや痩せ形の方の糖尿病発症リスクを1とすると、BMI 25前後で糖尿病のリスクは4倍になり、標

準体重 (BMI = 22) に比し +30%の肥満になると、糖尿病の発症リスクは10倍にもなります。すなわち日本人はインスリン分泌能が低いために少しの肥満、あるいは少しのインスリン抵抗性でもベータ細胞がこたえきれなくなり、容易に糖尿病を発症しやすいという病態生理学的な予測が疫学的にも裏付けられています。アメリカ人の場合には、インスリン分泌能が高いので、著明な肥満にならないと糖尿病は発症しないというデータであり、肥満の基準もBMI 30以上になっています。

一般に糖尿病を含め病気の原因遺伝子の同定には(1)候補遺伝子アプローチと(2)全ゲノムアプローチがあります。候補遺伝子アプローチによりインスリンやインスリン受容体の遺伝子異常が同定されました。その後もいくつかの遺伝子異常が同定され、その多くはベータ細胞の発生や分化にかかわる遺伝子、あるいはベータ細胞の機能にかかわる遺伝子です。しかしながらこれらはすべて一つの遺伝子異常によって糖尿病を起こす単一遺伝子病であり、その病態や臨床症状も一般の

2型糖尿病の患者とはかなり異なるものです。しかもこれらの遺伝子異常全てをあわせても、糖尿病の3%にも満たないわけです。従って残り97%を占める一般の2型糖尿病の患者さんの原因遺伝子は今まで不明だったわけです。

前述のように、日本では小太りが増加したことが糖尿病の発症の引き金になっています。小太りは、脂肪細胞が肥大することです。最近、肥大脂肪細胞は、たくさんのアディポサイトカインと呼ばれる物質を分泌し、それが生活習慣病の発症に重要であるという概念が確立されてきました。例えば肥大脂肪細胞はTNF α 、レジスチンなどのサイトカインや遊離脂肪酸(FFA)を過剰に分泌し、それが筋肉や肝臓でインスリン抵抗性を起こして糖尿病、高脂血症、高血圧の原因になることがわかってきました(図1)。またレプチンも過剰分泌されます。レプチンは本来、エネルギー消費を活性化し、抗肥満、あるいは抗インスリン抵抗性に働くと考えられますが、肥大脂肪細胞を有する肥満ではこのようなレ



肥大した脂肪細胞からはTNF α 、レジスチンなどのサイトカインやFFAが多量に産生され、これらによって骨格筋や肝臓においてインスリン抵抗性が惹起される。
(J.Clin.Invest. 106: 459-465, 2000)

図1 肥満に伴うインスリン抵抗性のメカニズム

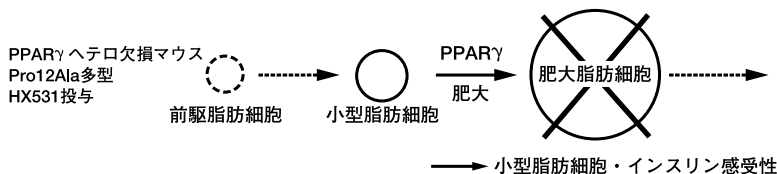
ブチンの作用に抵抗性があり、レプチンが過剰に分泌されるからといってインスリン抵抗性が軽減される方向には働いていません。一方、肥満でもレプチンの交感神経緊張促進の作用には抵抗性がないことが知られ、従ってレプチンの過剰は高血圧を起こします。また肥大脂肪細胞から PAI-1 が過剰に分泌され、これは血栓傾向を起こします。一方、今から5年前に阪大の松沢先生を含め4つのグループが同定したアディポネクチンは、脂肪細胞に特異的に発現するサイトカインでありながら、脂肪細胞が肥大すると発現や分泌が低下します。国内外の一連の仕事から、アディポネクチンは通常動脈硬化の修復に働いていると考えられますが、肥満に伴ってアディポネクチンのレベルが低下することにより、動脈硬化が促進されると考えられます。従って肥満に伴う糖尿病、高脂血症、高血圧、血栓傾向や動脈硬化をこのようなサイトカインの過剰分泌、あるいは分泌低下によって説明することが可能になっています。

そこで生活習慣病や糖尿病の根本原因である脂肪細胞肥大がどのようにして起こるのかということがこの2~3年の大きな研究課題であったわけです。私たちは PPAR γ という核内受容体型の転写因子が、脂肪細胞肥大を起こす非常に重要な因子であることを最近発見しました。通常のマウスは高脂肪食下にお

くと、脂肪細胞が肥大をおこし、インスリン抵抗性や糖尿病をおこしてきます。ところが私たちが作成した PPAR γ ヘテロ欠損マウスでは、高脂肪食下でもこのような脂肪細胞の肥大が起こらず、従ってインスリン抵抗性や糖尿病も起こりませんでした(図2)。意外なことに、PPAR γ は高脂肪食の下では、両親から受け継いだ一对の二つの遺伝子があると、むしろ不健康になる遺伝子だということがわかったわけです。

次にマウスだけではなく人ではどうかということで、人の PPAR γ 遺伝子のSNPを検索しました。そうしたところ12番目のPro(プロリン)が、日本人の4%の方でAla(アラニン)に変わっているSNPを同定できました。Pro型からAla型に変わると PPAR γ の転写活性が中等度に低下します。そこで PPAR γ ヘテロ欠損マウスと似た表現型をきたすのではないかとということで、患者対照相関解析を行いますと、PPAR γ がAla型のもはBMI低値であり、インスリン感受性が良好であり、2型糖尿病の発症が60%抑制されることがわかりました(図2)。従って、人間においても PPAR γ 遺伝子の活性を低下させる多型は現在の生活習慣の下ではむしろ健康的になる遺伝子多型であるということがわかりました。

人類の歴史の中で大部分をしめる飢餓の時



PPAR γ ヘテロ欠損マウスやPro12Ala多型、HX531投与によるPPAR γ 活性の中等度の低下は、脂肪細胞の小型化をもたらし、インスリン抵抗性改善・抗糖尿病作用を発現する。

(Molecular Cell 4: 597-609, 1999, J.Biol. Chem. 276: 41245~41254, 2001, J. Clin. Invest.108:1001-1013, 2001)

図2 脂肪細胞小型化によるインスリン抵抗性改善のメカニズム

代には、できるだけ効率的に食べたものを脂肪として蓄積する体質が生存に有利と考えられ、このような体質のもととなる遺伝子を儉約遺伝子 (thrifty gene) と呼びます。最近まで儉約遺伝子の実体は不明でしたが、PPAR γ はまさに典型的な儉約遺伝子であると考えられます。ところがこの儉約遺伝子 PPAR γ が現代の飽食の下では、かえって肥満を起す生存に不利な遺伝子に転化しているのです。

次に糖尿病原因遺伝子の同定に向けた全ゲノムアプローチについてお話しいたします。私たちは日本人 2 型糖尿病の罹患同胞対 224 組について、全染色体の 400 のマイクロサテライトマーカーについて、遺伝子型を決定しました。遺伝子型を決定した後、各マーカーの遺伝子型と 2 型糖尿病との連鎖の有無を検討し、日本人 2 型糖尿病原因遺伝子を含む染色体領域の同定を試みました。この方法はフランスパスツール研究所の Froguel 博士との共同研究であります。そしてこれらの染色体領域に存在する候補遺伝子について、健常対照 384 人と 2 型糖尿病 480 人を用いて患者対照相関解析を行いました。

表 1 が結果であります。日本人の 2 型糖尿病の原因遺伝子は、次の 9 つの領域に存在するということがわかりました。染色体 1 番, 2 番, 3 番, 6 番, 7 番, 9 番, 11 番, 15 番, 20 番

であります (表 1)。白人を中心としてこれまで他民族で約 10 の全ゲノムスキャンが行われています。その中でこの 3 番の長腕 (3q26), それから 15 番の長腕 (15q13), 20 番の長腕 (20q12) については、繰り返し他民族でも確認されています。日本人でも確認をされたこれらのピークは恐らく人種を越えて糖尿病に関係している遺伝子を含む染色体領域と考えられます。残りの領域は、白人には存在をしない日本人やアジア人の糖尿病に関係する遺伝子を含んでいる領域と考えられます。もちろんこれらの領域には少なくとも数十の遺伝子が存在しますので、この中からどのような候補遺伝子を選び出してくるかが、大事なポイントであります。私たちはこれまで述べたような 2 型糖尿病の病態に関する考察から、ベータ細胞に発現しインスリン分泌低下に関係する遺伝子や脂肪細胞に発現しインスリン抵抗性に関係するかもしれない遺伝子を中心にリストしてみました (表 1)。この中で染色体 3 番の長腕のアディポネクチンの話をさせていただきたいと思います。

染色体 3 番の長腕の 26 - 28 という領域は、実はフランス白人の全ゲノムマッピングでも 2 型糖尿病との連鎖がもっとも強く認められた領域であり、またアメリカ白人でシンドローム X という肥満, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症が合併をするインスリン抵抗性に関係深い

表 1 日本人 2 型糖尿病との連鎖の可能性が示唆された染色体領域

領域	表現型	MLS (P)	他民族でのピーク	候補遺伝子
1p36-p32	全体	1.53 (.00699)		C1QA, C1QB
2q34	全体	1.68 (.00470)		
3q26-q28	全体	1.38 (.01002)	◎	アディポネクチン, P13キナーゼ, GLUT2
6p23	全体	1.52 (.00718)		
7p22-p21	全体	1.80 (.00354)		
9p	BM低値	2.40		
11p13-p12	全体	3.08 (.00017)		PAX6
15q13-q21	全体	2.19 (.00138)	◎	カルパイン3
20q12-q13	全体	1.67 (.00489)	◎	HNF-4 α

3q26-q28領域は、他の民族で2型糖尿病、シンドローム X との連鎖が報告されている。

病態の全ゲノムマッピングでももっともピークが強くでた領域と一致していました。そしてこのちょうど真ん中付近にアディポネクチン遺伝子がありましたので、アディポネクチンはこれまで動脈硬化との関係が主に言われていましたが、もしかしたら糖尿病やインスリン抵抗性との関連、あるいは肥満との関連があるのではないかと考えたわけです。

そこで直接アディポネクチンの遺伝子解析を行いました。16kbのアディポネクチンの遺伝子を日本人10数人についてシーケンスをし、10カ所のSNPsを同定することができました。次にそれぞれのSNPsと日本人の糖尿病や肥満との関連について検討しました。その中でもっとも興味深い特徴を示したSNPはイントロン2にあるSNP276でありました。このSNP276の遺伝子型はTT型、GT型とGG型があり、日本人の65%はGG型です。BMIにより痩せ群、肥満群と中間群に分け、この遺伝子型別に血中のアディポネクチン値を測定しました。そうしたところ中間群と肥満群でGG型でTT型に比し、有意に血中アディポネクチンレベルが低いことを認めました。

大変興味深いことに、この血中アディポネクチンレベルが低いGG型はBMIは変わりませんが有意にインスリン抵抗性が高く、2型糖尿病の発症のオッズ比が約2倍ということがわかりました。この2倍という差はさほど大きくないと思われるかもしれませんが、日本人の3分の2が持っているこのアディポネクチン遺伝子のSNPを有するものの糖尿病発症のリスクが持っていないものに比べて2倍になるということは、日本人の2型糖尿病の遺伝的感受性の2割程度をアディポネクチンのSNPで説明できるという計算になりました。また、血中アディポネクチンレベルが低いものでインスリン抵抗性が認められ、2

型糖尿病のリスクが上がりましたので、アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌されるインスリン感受性因子であるという予想がたちました。しかし、直接の機能解析が必要となってきます。アディポネクチンは補体のC1qと非常によく似た構造をとり、N末端半分にコラーゲン様ドメイン、それからC末端半分にglobularドメインがあります。アディポネクチンの機能解析のため全長のアディポネクチンとglobularドメインのアディポネクチンを遺伝子組み換えで作成をし、マウスに注射することにより、その作用を検討しました。

通常マウスは一定量の脂肪組織を持っていますので、血中に一定量のアディポネクチンが存在します。そこでアディポネクチンの作用を感度よく検討するために、脂肪組織を欠くことによってアディポネクチンを欠損するマウスの作成を試みました。そのために行いましたのは、PPAR γ ヘテロ欠損マウスにHX531というPPAR γ /RXR阻害薬を投与することにより、脂肪蓄積作用を有するPPAR γ の活性をほぼ0にすることです。先に作成したPPAR γ 欠損マウスのホモは、胎盤機能不全で胎生致死でありましたが、このような方法で後天的にPPAR γ 活性を欠くマウスを作成することが出来たわけです。そうしますと予想通り脂肪組織が完全に消失しました。その結果、脂肪組織から分泌をされるアディポネクチンやレプチンも完全に消失しました。大変興味深いことには、これまでも他の方法で作成された脂肪萎縮マウスで報告されていますが、一般に脂肪萎縮マウスはインスリン抵抗性を呈することがわかっています。これは脂肪組織がなくなるためにFFAを脂肪組織に取り込むことができなくなり、その結果筋肉や肝臓にFFAが入ってきます。ところが、脂肪萎縮マウスではこのFFAを燃やすレプチンがないために、筋肉や肝臓で脂肪がたま

り、インスリン抵抗性を起こすと考えられているのです。高脂血症もそのようにして説明がつきます。更に、今から2年くらい前に、この脂肪萎縮マウスに野生型のマウスの健全な脂肪組織を移植すると、脂肪萎縮マウスのインスリン抵抗性や高脂血症が完全に元に戻るといふ、素晴らしい仕事は米国のNIHのグループから出ました。すなわち正常な白色脂肪組織は、インスリン感受性物質を出しているということがわかったわけです。そのインスリン感受性物質が一体何であるかということがこの1~2年間の研究の大きな焦点でありましたが、米国のBrownとGoldsteinのグループは、脂肪萎縮マウスにレプチンを投与するとインスリン抵抗性が改善をすることから、脂肪組織が出しているインスリン感受性ホルモンの少なくとも一部はレプチンであることを発見しました。しかしレプチンを投与するとインスリン感受性は改善しますが正常化はしません。興味深いことに私たちが脂肪萎縮マウスに生理的なレベルのアディポネクチンを補充すると、インスリン抵抗性が改善し、レプチンとアディポネクチンを生理的な量、組み合わせると完全にインスリン抵抗性が回復しました。同様に高脂血症の改善も認められました。

それではなぜアディポネクチンがインスリン抵抗性を改善するのでしょうか？脂肪萎縮性糖尿病マウスでは筋肉の中での中性脂肪の含量が非常に増えていましたが、アディポネクチンを投与すると中性脂肪含量が正常化しました。骨格筋内中性脂肪含量が正常化するとインスリン受容体のチロシンリン酸化やIRS-1 (Insulin-receptor substrate-1:インスリン受容体基質-1)のチロシンリン酸化、またその下流のシグナルもアップレギュレーションされることがわかりました。それではなぜ骨格筋内中性脂肪含量が低下をするのかさら

に検討すると、アディポネクチンを投与すると骨格筋でCD36という脂肪酸トランスポーターや取り込まれた脂肪酸を燃やす β 酸化の酵素の一つであるACO (acyl CoA oxidase)、あるいは熱産生に重要な脱共役蛋白質(UCP2)、更にはこれのマスターレギュレーターと考えられているPPAR α のアップレギュレーションが起こることがわかりました。従ってアディポネクチンは、まだ受容体は同定されていませんが、何らかの機構で筋肉に働き、脂肪酸を取り込みますがその燃焼を著明に促進する結果中性脂肪含量を下げ、インスリン感受性をあげているということがわかりました。

従って脂肪組織由来の主要なインスリン感受性ホルモンはレプチンとアディポネクチンだったということがわかりました。アディポネクチンは、筋肉に働いて脂肪酸を燃焼させ、エネルギー消費をあげます。一方、レプチンは肝臓に働いて脂肪の合成を低下させエネルギーの消費もあげます。

ここでもう一度、日本人糖尿病の疾患感受性にかかわる遺伝子多型をまとめます。PPAR γ は脂肪蓄積の遺伝子であり、機能低下型のAla12多型は、糖尿病に対して防御的に働きます。一方、日本人の96%が持っているPro12多型は、肥満や糖尿病発症に促進的に働くことがわかりました。アディポネクチンはエネルギー消費のホルモンでありますけれども、日本人の65%が持っているSNP276GG遺伝子型はアディポネクチンの血中レベルを下げることにより、エネルギー消費を低下させ、インスリン抵抗性を惹起し糖尿病の発症に結びつくことがわかりました。このように日本人にはPPAR γ Pro12多型やアディポネクチンこのSNP276G多型など、糖尿病や肥満を起こしやすいスニップスの頻度が高いことがわかりました。この頻度

は白人に比べても高いことが知られています。それでは現代人，特に日本人，アジア人にはなぜこのように糖尿病，肥満の疾患感受性を上昇させる遺伝子多型の頻度が高いのか考えてみたいと思います。

食べたものをエネルギー効率良好に脂肪として蓄積する儉約遺伝子は，人類の20万年の歴史の中でごく最近までは生存に有利な遺伝子であったわけです。特に日本人などアジア人を含めたモンゴロイドは，白人に比べても飢餓の時代がより長く，あるいは深刻だったと考えられていますので，このような儉約遺伝子を持っている者が選択的に生き残ることができたという可能性が高いと思われます。ところが儉約遺伝子を持ったまま我々は過去数十年間急速に高脂肪食，運動不足の時代におかれるようになりました。儉約遺伝子と飽食は最大のミスマッチであり，これが我が国における肥満や糖尿病の急激な増加に結びついていると考えられます（図3）。

そこで日本人の生活習慣病増加の原因を次のように考えることが出来ます。日本人は50年前にはもちろん儉約遺伝子はもっていたわけですが，欧米型生活習慣がほとんどなかった。従って肥満がほとんどおこらなかった。肥満がないのでインスリン分泌が低くても糖

尿病が発症しなかったわけであります。ところが現在，日本人は儉約遺伝子を持っているにもかかわらず，欧米型ほどではありませんけれども，高脂肪食などを導入し，インスリン分泌は低いので著明な肥満には至りませんが，その前に糖尿病になってしまうわけです。白人の場合には儉約遺伝子の頻度は低いのですが，今でも脂肪摂取は40ないし50%の高脂肪食です。インスリン分泌が高いということもあわせて著明な肥満になりますが，インスリン分泌が高いので糖尿病は相対的に少ないと言われています。それではこのような状況で，この日本人の糖尿病や生活習慣病の病態を根本的に改善するにはどうしたらいいか。欧米型生活習慣に対する介入は確かに必要であります。健康日本21でも28%の高脂肪食を10年間かけて25%に戻すということを提言しています。確かにそれはある程度まで糖尿病や生活習慣病の抑制に有効だろうと思います。しかしながら50年前の6~7%の低脂肪食に戻すことはとうていできないわけであります。25%に戻すということについても，実現はなかなか難しいのではないかとされています。また，そもそも高脂肪食を大幅に制限することは，治療上患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）を下げる可能性

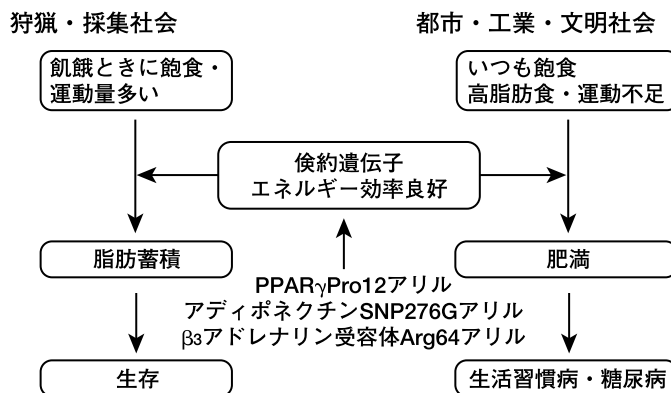


図3 儉約遺伝子

が高いと思われます。従って食事療法や運動療法の指導はもちろん十分に行なう必要がありますけれども、その有効性を高め、QOLを保った治療を行うためには、俊約遺伝子にアプローチする必要があるかと思えます。現在、この遺伝子そのものを取りかえるわけにはいきませんが、遺伝子産物の機能を抑え、俊約遺伝子の働きを抑えることができるのではないかと考えました(表2)。例えば、PPAR γ Pro12型という高活性型が糖尿病を起こしやすいので、PPAR γ 拮抗薬を投与すると糖尿病や肥満がおさえられるのではないかと。また、アディポネクチン低発現型ではインスリン抵抗性や糖尿病を起こさないので、アディポネクチンの補充、あるいは将来はアディポネクチン受容体作動薬投与により糖尿病をおさえることができるのではないかと考えました。私たちはKKAyマウスという肥満を伴う2型糖尿病のモデルマウスにそれぞれの治療を行い、効果を認めました。

まずPPAR γ 拮抗薬です。これはHX531という東大薬学部の中藤先生が開発された薬を共同研究で使わせていただきました。KKAyマウスは、高炭水化物食を食べている時にはそれほど体重は増えませんが、高脂肪食を食べると体重が増えます。ところがHX531というPPAR γ の拮抗薬を投与し、

PPAR γ の活性を5割から7割程度抑えただけでエネルギー消費が亢進することにより、肥満がほとんど完全に予防できることがわかりました。また、高脂肪食下では通常脂肪細胞は肥大をおこしますが、PPAR γ 拮抗薬を投与すると、小型脂肪細胞のまま肥大せずインスリン抵抗性惹起分子を出しませんでした(図2)。このマウスは通常高脂肪食下では300mg/dl近い高血糖を呈しますが、PPAR γ 拮抗薬を投与しておきますと、血糖値を完全に正常に保つことができます。

次にアディポネクチンですが、KKAyマウスは高炭水化物食の下ではアディポネクチンを良好に出していますが、高脂肪食を食べさせて脂肪細胞が肥大した肥満の状態では血中のアディポネクチンレベルが数分の一に低下してきます。そこに遺伝子組み換えで作成した生理的な量のアディポネクチンを補ってやりますと、用量依存的にインスリン抵抗性や高脂血症が改善しました。これらのデータから、高脂肪食はアディポネクチンのダウンレギュレーションを起こすこと、アディポネクチン補充によってインスリン抵抗性や高脂血症が改善しますので、このアディポネクチンのダウンレギュレーションは、高脂肪食によるインスリン抵抗性や高脂血症の原因になっているということがわかりました(図

表2 個々人の遺伝素因に基づいた肥満・インスリン抵抗性・2型糖尿病に対するオーダーメイド医療の開発

遺伝子	遺伝子型・アリル	表現型	治療法
PPAR γ	Pro12 (高活性型)	インスリン抵抗性・ 2型糖尿病発症促進	→ PPAR γ 拮抗薬
アディポネクチン	SNP276GG (低発現型)	インスリン抵抗性・ 2型糖尿病発症促進	→ アディポネクチン補充・ アディポネクチン受容体作動薬
β_3 アドレナリン受容体	Arg64 (低活性型)	肥満・インスリン抵抗性促進	→ β_3 アドレナリン受容体作動薬

(J.Clin.Invest. 108: 1001-1013, 2001, Nature Medicine 7: 941-946, 2001, Diabetes 50: 113-121, 2001)

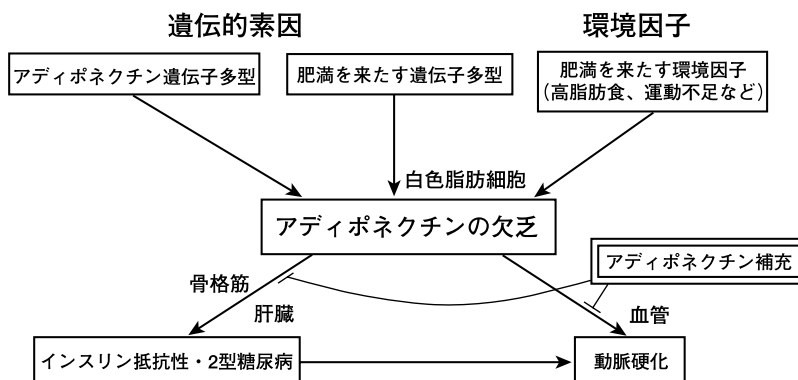
4)

以上をまとめると、アディポネクチンの遺伝子多型や高脂肪食などの生活習慣がアディポネクチンの欠乏を起こし、その結果筋肉での脂肪酸の燃焼が抑えられ、インスリン抵抗性や生活習慣病の発症が起こってくると考えられます(図4)。アディポネクチンの欠乏は従来から直接動脈硬化を起こすということが言われてきました。従って、アディポネクチンの欠乏は、直接、間接に動脈硬化の促進因子になる。逆にアディポネクチンを補充することにより、リスクファクターも動脈硬化も抑えることができるということになります(図4)。アディポネクチンは正常な脂肪細胞がたくさん出しています。脂肪萎縮の場合はアディポネクチンを出すべき脂肪組織・脂肪細胞がなくなりますので、当然アディポネクチンが欠乏します。そのときにインスリン抵抗性や高血糖、高脂血症が起こってきます。逆に脂肪組織量が増大し脂肪細胞が肥大した場合にも、面白いことに、アディポネクチンの不足が起こり、インスリン抵抗性や高血糖、高脂血症が起こってくるわけです。従って脂肪組織の量がちょうどいい場合、あるいは脂

肪細胞のサイズがちょうどいい場合にアディポネクチンの発現や分泌が最も高まり、インスリン感受性や代謝状態が最適になることがわかりました。

これはまとめになりますけれども、肥大した脂肪細胞が日本人のさまざまな生活習慣病の原因になっています(図5)。そして脂肪細胞肥大のもっとも中心的な原因は、PPAR γ であります。また、肥大脂肪細胞に伴うインスリン抵抗性の非常に重要な原因のひとつがアディポネクチンの不足であることがわかりました(図5)。従ってPPAR γ の活性を抑えたり、あるいはアディポネクチンを補充したりする治療法がこのような生活習慣病の治療法として理にかなっているといえます。もちろんこの肥大脂肪細胞を食事療法や運動療法によって小さくすると、図5に示すインスリン抵抗性や生活習慣病をおこす分泌因子の過剰は正常化し、逆に不足していたアディポネクチンがアップレギュレーションされます。これが食事療法や運動療法が有効な1つの理由かもしれません。

罹患同胞対法を用いた全ゲノムスキャンにより、日本人の原因遺伝子を含む9つの染色



アディポネクチンの遺伝的・後天的欠乏はインスリン抵抗性・2型糖尿病・動脈硬化の原因となるがアディポネクチン補充はこれら疾患に対する革新的治療法となりうる。

(Nature Medicine 7: 941-946, 2001)

図4 アディポネクチンと疾患

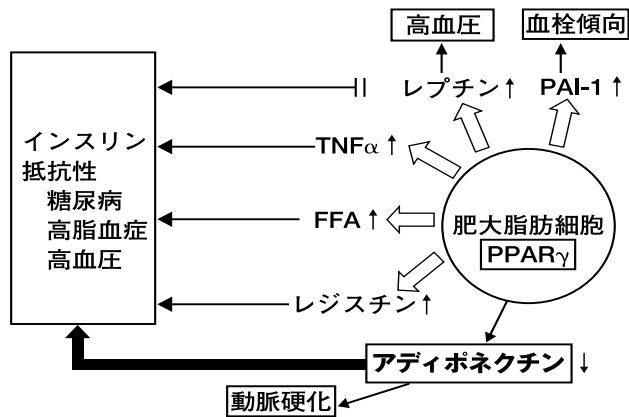


図5 脂肪細胞と生活習慣病の分子メカニズム

体領域を同定しました。その中の染色体3番の長腕26 - 28という領域に存在するアディポネクチン遺伝子の SNP276 G G 遺伝子型は血中アディポネクチンの低値を介してインスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病の発症リスクを高めるということがわかりました。他の8つの染色体領域にも脂肪細胞特異的あるいは膵β細胞特異的に発現する遺伝子をはじめ多数の候補遺伝子がありますので、現在2型糖尿病原因遺伝子の更なる同定に向け SNP の解析を進めております。このようにして日本人の糖尿病の疾患感受性遺伝子が同定されれば、糖尿病の遺伝的な発症リスクを計算することが出来るようになるでしょ

う。糖尿病などの生活習慣病は遺伝子に生活習慣が加わって初めて発症する病気ですので、発症リスクに応じた生活習慣介入により効率的な一次予防ができるようになる可能性が高いと思われます。また十把一絡げの糖尿病治療ではなくて、分子レベルでの SNP の診断により、もっとも有効性が高く、副作用の少ない治療法が選択できるようになります。21世紀の早い時期に糖尿病や生活習慣病の遺伝素因や分子病態をふまえたオーダーメイド治療が実現されることを期待しています。

ご静聴ありがとうございました。

討 論

[演者]

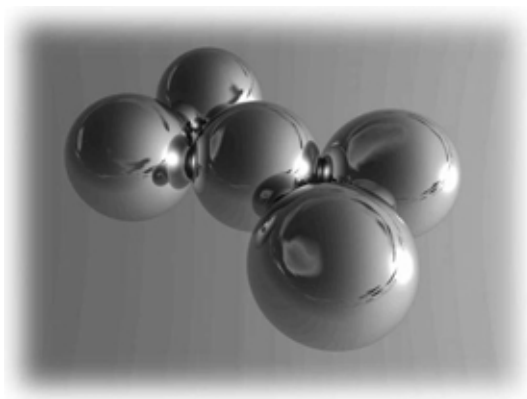
門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科助教授

[司会]

崎山 幸雄

北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療客員教授



司会：せっかくの機会でございます。ご質問の時間もございますのでいかがでしょうか。どうぞ。

大石：かずさDNA研究所の大石です。アディポネクチンの変異は日本人の2型の糖尿病患者さんのすべてに関係しているそう結論づけていらっしゃるわけですか。

門脇：アディポネクチン遺伝子のSNP276 GG遺伝子型は日本人において2型糖尿病疾患感受性を2倍高めます。この遺伝子型は日本人の65%が持っています。これらの方は、それだけで糖尿病にかかるわけではありませんが、糖尿病にかかるリスクが2倍になると解釈出来ます。

大石：もう一つはそのアディポネクチンの遺伝子を何例かシークエンスなさせて、いくつかのスニップスを見つけれられておられる様ですけれども、一番典型的なのは確かイントロンにあるものだったと思うのですが、それ以外エクソンに存在して、例えばアミノ酸の変異を伴うとか全然伴わないとか、その辺のスニップスの情報はいかがでしょうか。

門脇：アディポネクチン遺伝子でSNPsといえるような1%以上の頻度で認められるものはアミノ酸の置換を伴っていませんでした。これらのSNPsと糖尿病とのアソシエーションスタディをするとそのうちのいくつかのSNPsでは、SNP276と同様に糖尿病とのアソシエーションを認め、関連するSNPsでハプロタイプを作ってみますと同様に糖尿病とのアソシエーションを認めました。

大石：わかりました。もう一つお願いします。同じようなアディポネクチンの遺伝子を白人とか他の糖尿病のグループと比較したデータというのはあるのでしょうか。

門脇：フランスのパスツール研究所と共同研究を行いました。フランス白人でもアディ

ポネクチン遺伝子のSNPsからなるハプロタイプが糖尿病との関連を認めました。

大石：わかりました。どうもありがとうございました。

司会：どうぞ高久先生。

高久：日本医学会の高久です。面白い話をどうもありがとうございました。1, 2質問があります。一つは儉約遺伝子と聞くと何となくわびしい気がするのですが、白人と東洋人とでインスリンの分泌が違うのは白人の場合はずっと肉食をしてきたからインスリンが高いのだと思うのですが。農耕民族の方が食事が狩猟民族よりも確実に確保されるから儉約ということではなくて、脂肪をとってきたから違うのではないかと。私も儉約遺伝子と思っていたのですが、よく考えてみると農耕の方が食料の確保が確実ではないのですか、狩猟の方が不確実ではないか。だから今までの食習慣の違いがインスリン分泌の違いとして表れたのではないかと。

門脇：先生のおっしゃる通りで、インスリン分泌の違いは食習慣の違いによるものだと思います。ただし、それは恐らく数千年間の話ではないかと思っています。一方、人類が誕生して20万年という歴史の中で、何回か氷河期があり、人類は絶滅の危機に瀕しました。そういう時期には、わずかな食料をどれだけ脂肪として蓄積できるか、という意味でのエネルギー効率が良い儉約遺伝子を持っている人が生存に有利だったと考えられます。

高久：それから松沢先生が内臓脂肪と皮下脂肪の差を言っておられますが、アディポネクチンの分泌は内臓脂肪と皮下脂肪とで違うのですか。

門脇：内臓脂肪でも皮下脂肪でも同じような動態を示しますので私自身は脂肪細胞が小型か大型かということが非常に大事だと思って

います。

高久：わかりました。

司会：どなたか他にございませんでしょうか。はい、どうぞ。

廣重：北海道医療大学の廣重でございます。素人の質問になると思いますが、素晴らしいお話をありがとうございました。私、何かの紹介のページを読んでおまして、今日はあまり話題になっておりませんが、ミトコンドリアのDNAの異常が2型の糖尿と関係があるというようなことが書いてありました。先生が今回話された7つの遺伝子との関係はどうなのでしょう。情報があったら教えてください。

門脇：ミトコンドリアDNAの3243番目は、通常AですがそれがGに変わった変異が日本人糖尿病の中に1%くらい存在し、また世界的にも0.3ないし0.5%位どの民族でも存在します。その変異が存在しますとミトコンドリアの機能が低下します。膵ベータ細胞からのインスリン分泌には、ミトコンドリアでのATP産生がもっとも重要なシグナルですので、ミトコンドリアの異常は、インスリン分泌低下型の糖尿病を起こします。実際、私たちは1994年のN. Engl. J. Med にミトコンドリアDNA異常による糖尿病を糖尿病の新しいサブタイプとして提唱しています。私たちも、これを見つけた時には大変エキサイトしたのですが、これも単一遺伝子異常による特殊な糖尿病で日本人の糖尿病の1%しか説明できませんので、やはり多因子病としてのメインの糖尿病の原因ではないと考えています。

司会：よろしゅうございますでしょうか。では一つ、二つよろしいでしょうか。先生、9つの遺伝子をマップされて最終的には例えば私たち一人一人が将来糖尿病になる可能性がどれくらいあるかを心配したときにですね、一体どういう組み合わせでどれくらいを調べ

ればどれくらいの確率で予測できるかっていうような、そういう予知っていいですか、診断への可能性についてはどのように考えていらっしゃるのでしょうか。

門脇：例えば糖尿病の3割、4割の原因が解明できただけで、それをただちに発症予測、発症前診断に結びつけるのは非常に危険だと思います。ただし、今後系統的、網羅的に糖尿病遺伝子をつめていくとある時期には8割、9割の原因を、数個あるいは10個程度の遺伝子で説明できるのではないかという予測もあります。ここで大事なポイントは、儉約遺伝子の例からも明らかのように、これらのSNPsは現在では不健康な遺伝子になっているわけでありませけれど、昔はむしろ健康的な遺伝子であったからこそ common allele になっているのです。結局は良い遺伝子とか悪い遺伝子とかいう問題ではなくて、それこそ体質という言葉で表現すべきものではないかと思うのです。大切なことは、これらの多因子病の発症は遺伝子だけで起こるのではなく生活習慣が加わって始めて起こることです。そこで例えば、この人は肥満や糖尿病の遺伝子を持っているので脂肪は余計にとらない方がいい、この人は高血圧の遺伝子を持っているから塩分はさけた方がいいという個別の体質に応じたきめ細かい対応が出来ます。十把一絡げのすべてなんでも我慢しましょうというのではなくて、本当に理にかなったQOLを重視した予防医学が確立できるのではないかと期待をしています。逆に、糖尿病を非常に起こしやすい遺伝的な体質を持っているにもかかわらず、そのことを知らないままに、高脂肪食、運動不足などの生活習慣から肥満になり、結局糖尿病を発症した後に失明、腎不全や心筋梗塞を起こしてしまったりすると、その人にとって大きなマイナスになります。やはりそういう体質についての情

報は知った上で予防をするということが、人間が自由に生きるという意味では非常に大事なのではないかと思っています。

司会：脂肪細胞っていうのは基本的に私まったく素人なんですけど、分泌細胞も今や内分泌細胞っていうかホルモンを分泌する、ホルモンのような物質を分泌する細胞と考えたほうがいい、ただ脂肪を貯蔵しているだけの細胞ではなくて、そういう細胞と考えた方が。

門脇：その通りだと思います。実際に松沢先生のグループのデータを見ますと脂肪細胞に発現している遺伝子のプロファイルで分泌タンパクとしての特徴、例えばシグナルペプチドを持った遺伝子の割合は一般の臓器に比べて格段に高いようです。したがって、脂肪組織は mass としては最大の内分泌臓器であるという言い方もできるかと思います。

司会：はい、どうぞ。

本間：北大医学研究科の本間と申します。先生のお話では、儉約遺伝子、飽食の日本では確かに儉約遺伝子は都合が悪く、抑制しなければならない。そういうことだと理解しましたが、例えば飢餓とか食料が足りなくなる場合、世界的に食糧難が来るのではないかという予測もありますが、その場合、儉約遺伝子をむしろ活性化する、あるいはアドブネクシンの抑制剤を打つことで食糧難が解決できるのかどうか、もし先生にお考えがあればお聞きしたい。

門脇：飽食の時代には儉約遺伝子の機能は押さえなくてはいけないと思うのですが、世界に今でも存在する飢餓の地帯では、少なくとも理論的には、儉約遺伝子の活性を上昇させることによって飢餓に耐えうる体質になる可能性はあると思います。ob/obマウスというレプチンの遺伝子が欠損したマウスに自由摂食をさせると肥満、糖尿病を起こして早死にしまいますけれども、興味深いことにはob/obマウスを飢餓の状態におくと通常のマ

ウスよりも長生きするということが知られています。従って先生のおっしゃったようなことは様々な動物実験でも確かめられていることだと思います。

司会：どうぞ。

小泉：日本医学会の小泉でございます。生活習慣病についてこれまでは生活習慣の改善という面で予防医学的に関わってまいりましたが、先生のお話で遺伝子医学がそれに直接関わって生活習慣病の予防という展望を示していただいて大変ありがたく思いました。また、先ほどからの儉約遺伝子の話は私、個人的におぼろげながらそういうことではないかなと思っていたことを実証的に教えていただいてありがとうございました。ただその農耕と狩猟の問題ですけれども、今の農耕時代の前に縄文・弥生の農耕以前の時代があった。その時は現在の狩猟民族も農耕民族も主に採取狩猟をしていたわけで、今の農耕民の我々農耕民族の場合にはよくハンターズ、ギャザラーズといいますけれども、どちらかということギャザラーズの方で、その頃からやはり儉約遺伝子的な面があったのではないかと思います。それから農耕そのものも決して現在のようになりすぎで休耕するなどという時代はごく最近のことで、それ自身もかなりその儉約遺伝子の働きを必要としていたのではないかと感じておりましたので、一言ちょっと追加させていただきます。

門脇：ありがとうございました。わたしも小泉先生の授業を受けてたくさんのことを勉強させていただいて、それでこのような生活習慣病や予防医学に興味を持ったということもありますので、本当にありがたいコメントと受け止めました。

司会：よろしゅうございますでしょうか、そろそろ時間ですので。門脇先生、ありがとうございました。