

### 3. 糖尿病による動脈硬化の機序

齋藤 康\*

糖尿病では、より広範なそしてより進展した動脈硬化病変をみることは臨床的にも病理学的にも確かめられている。動脈硬化の診療ガイドラインにおいても糖尿病は海外では二次予防として考え、日本でも強い危険因子としての位置づけがなされている。この病変は糖尿病でない人の動脈硬化病変と基本的には同じで、異なった成分や細胞が存在することは認められていないというのが一般的な考えかたである。このような病変がなぜ起こるかということについてはさまざまな要素が考えられる。一つは糖尿病が起こる背景としての肥満やインスリン抵抗性などの病態は、それ自体が動脈硬化の危険因子である。脂肪組織からのサイトカインの分泌、インスリン抵抗性によるインスリン作用の不足から起こること、あるいは高インスリン血症による障害などが挙げられる。このような病態では、さまざまな危険因子が同時に一人のヒトに起こるいわゆる *metabolic syndrome* も危険因子である。さらに糖尿病では血液粘度、高脂血症、高血圧などの危険因子もさらに高度になることが問題にされている。このような危険因子から考えることに加えて、血管の細胞生物学的研究から動脈硬化をおこしやすい血管平滑筋細胞の形質が獲得されていることが明らかにされている。すなわち糖尿病状態では動脈硬化が形成される以前から内膜肥厚を促進する細胞増殖が高く、それには PDGF 受容体や TGF $\beta$  受容体の高発現を伴っていることが明らかにされている。以上のような機序について述べたい。

#### Mechanism of atherosclerosis in Diabetes mellitus

YASUSHI SAITO Department of clinical cell biology, graduate school of medicine, Chiba University



\*さいとう・やすし：千葉大学大学院医学研究院細胞治療学教授。昭和43年新潟大学医学部卒業。昭和50年千葉大学医学部内科学第二講座助手。平成5年山形大学医学部臨床検査医学講座教授。平成7年千葉大学医学部内科学第二講座教授。平成13年現職。主研究領域／動脈硬化，脂質代謝，肥満。

#### Key words

糖尿病  
動脈硬化  
インスリン抵抗性  
肥満症

## はじめに

糖尿病では、血管撮影や病理組織学的所見においてもより高度な、そして広範囲な動脈硬化がみられることはよく知られている。さらにPTCAなどの治療を行った場合でも、その後の予後は糖尿病でない人に比べて5年で約30%生存率が悪いことも知られている。心筋梗塞の発症は既往歴がある場合にはその頻度が高いことが知られているが、糖尿病の場合にはそれに匹敵するような発症頻度をもつことが報告されている<sup>1)</sup>。以上のように、どのような角度からみても糖尿病は動脈硬化のきわめて重い危険因子であるといえるのである。このような病変を作る糖尿病の動脈硬化とは、どのような様相を呈するのであろうか。結論的には、広範なそして進展した病巣を持つという以外には、糖尿病でない人のそれと比較して際立った違いは見られないというのが多くの報告である。このことは通常の動脈硬化と近似する成立機序を持ちながら、それらが強く作用していると解釈できるかもしれない。

### 1. 糖尿病と動脈硬化の危険因子

糖尿病には高血圧、高脂血症などさまざま

な危険因子が併発することがみられる。そして糖尿病では、それらの危険因子が同時に重なって起こることによって、Multiple risk factor syndrome ともいわれるが、より進んだ動脈硬化をもたらすということが知られている。このように、糖尿病では危険因子が多く発生することが、動脈硬化を起こしやすいという原因の一つかもしれない。このことに加えて糖尿病を引き起こす背景ともいえるべき、インスリン抵抗性、高インスリン血症、肥満等が直接動脈硬化巢形成に関与することも考慮されなければならない。以上のような糖尿病の成り立ちと糖尿病からおこる危険因子と動脈硬化の成り立ちについて一般論として考えてみると、過食や運動不足等は肥満症やインスリン抵抗性をもたらし、これは糖尿病を引き起こしそこから多くの危険因子をもたらし、動脈硬化をもたらすという経路があり、そしてそれ以外に脂肪細胞からは直接血管に作用するサイトカイン等を分泌して、あるいはインスリン抵抗性をもたらすなどをして動脈硬化をもたらすというものである(図1)。このような考え方の一つには、メタボリックシンドロームといわれるようなある病態、疾患をひとまとめにして診断し、動脈硬化のリスク性を考えるという考え方である。これは偶然にこれらのリスクが重積するというの

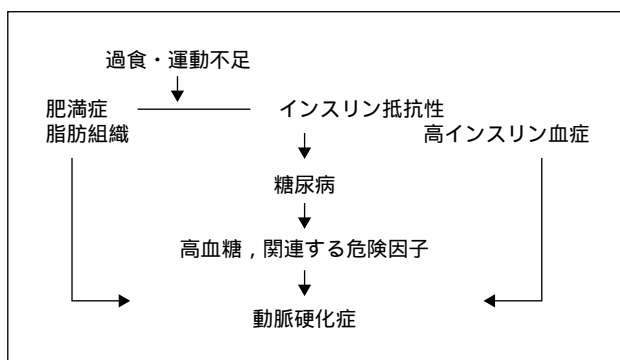


図1 肥満症と動脈硬化

ではなく、ある背景が強く関与して一連のリスクを生じさせているというもので、これらをあわせて危険性をもたらしていると考えられているのである。

## 2. 脂肪細胞の役割

肥満は脂肪の蓄積がその原因であるが、そこには脂肪の分布がその機能の相違をもたらしていることが知られている。ウエスト/ヒップ比で表したり、腹部周囲長、あるいは皮下、内臓への蓄積ということで表現したりするものである。脂肪細胞はさまざまなサイトカインを分泌し、臨床的には脂肪の分布により合併症の頻度や重症度の異なることが報告されている。内臓と皮下の脂肪量をCTスキャンで測定して、血中の中性脂肪あるいはインスリン抵抗性をもたらす  $TNF\alpha^2$  や、血管に直接

作用して動脈硬化に関与するといわれる VEGF 等<sup>3)</sup>を検討すると、内臓脂肪量に依存して血中濃度が上昇することがみられ、皮下ではそのような関連性がみられなかった。このようなことがどのようにして起こるかということを知る目的で、脂肪細胞を培養して、これを内臓と皮下に移植してその機能を検討した。それでは内臓に移植したときに、高インスリン血症をもたらし、インスリン抵抗性がみられ、中性脂肪が高く、血中  $TNF\alpha$  の上昇がみられ、移植された脂肪組織での  $TNF\alpha$ 、VEGF の mRNA の発現が上昇していた。このことは、内臓には脂肪細胞にさまざまな動脈硬化の危険因子を生じさせるような、いわば環境を生みだしているともいえるのであろう(図2)。

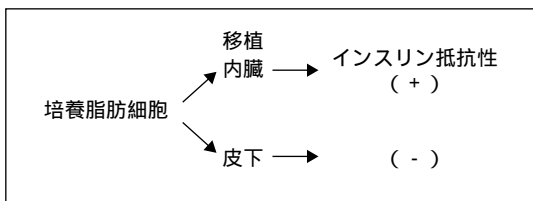


図2 脂肪細胞の機能

## 3. 糖尿病における血管細胞の動態

動脈硬化象の基本的な像は、内膜の肥厚であり、そこには平滑筋細胞の増殖像、マクロファージなどに由来する泡沫細胞の蓄積、繊維成分の増性、石灰化など多彩な病巣を呈するのである。そのようなことを考えると、内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージ等が糖尿病でどのような変化をしているのかを知る

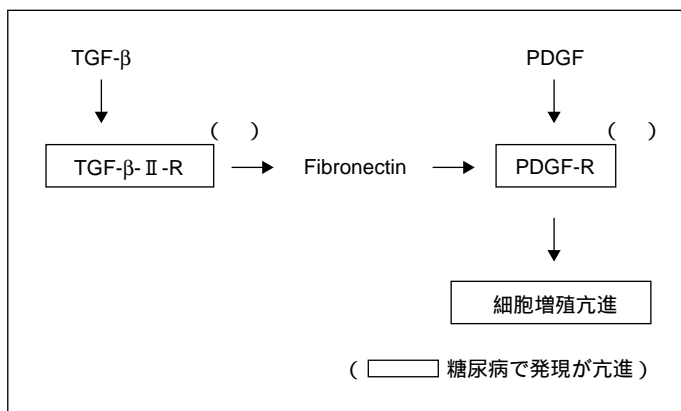


図3 糖尿病平滑筋細胞のフェノタイプ

ことは重要である．ここでは平滑筋細胞について述べる．

正常な動脈にバルーンによる内皮障害をもたらしたあとに内膜肥厚が起こってくる．これは障害反応説からも説明されているように，創傷治癒機転の一つとして起こる現象である．糖尿病状態ではこの反応がいっそう強く，内膜の肥厚が高度になるのである<sup>4)</sup>．これは臨床的にも PTCA 後の再狭窄の頻度が糖尿病では高いということでもわかることである．この主体を占めるのは平滑筋細胞であり，ここに糖尿病特有の変化が起こっていることを示唆するのである．そこで細胞増殖能を検討すると糖尿病から採取した平滑筋細胞は継代しても増殖能が高いという性質を保持し続けている．すなわち糖尿病状態ではこのような形質の変換をしているといえるのである．これを引き起こしている要因は何か，このような形質はどのような機序によるのかということが問題になる．この因子は単純ではないと思われるが，検討した中では，糖尿病状態を作成した時点で，動脈硬化がないときにすでに，中膜において血小板由来因子受容体 (PDGFR)，TGF- $\beta$ -II 受容体 (TGF- $\beta$  type IIR)，オステオポンチン (OPN) などの発現が亢進していることが見られた．これらが何らかの連携を持ち，増殖能や遊走能の亢進に寄与しているであろうとも考えられる．PDGFR と TGF- $\beta$  type IIR で検討してみると，後者の亢進は TGF の作用を高め，それはフィブロネクチンの産生を高め，これは PDGFR の発現を亢進させることが明らかになった．これを介して増殖能は亢進していくと考えられるのである．このような受容体の発現亢進が糖尿病の状態における形質変換の表現の一つであろうと考えるのである (図 3)．これをさらに確かめるために，TGFBR の変異体を遺伝子操作の手法で作成し動脈の細胞に導入し，そこにおけるバルーン後の内

膜肥厚をみると明らかに抑制された．このことは，この機序が明らかに作用していることを示しているのである．

おわりに

糖尿病では明らかに動脈硬化が進展していることが確かめられている．しかし臨床的に糖尿病が起こる以前の IGT の状態で明らかに動脈硬化の進展が見られるということを考えてみると，糖尿病が起こってくる背景が動脈硬化の発症に大きな貢献をしているであろうということを考えざるを得ない．もちろん糖尿病が起こってから働きは他言を要しない．血管細胞にいろいろな危険因子が作用することとは確かであるがそれは単に作用して機能の変化を起こさせているというのではなく，ある時点から形質の変化を介した病因を考える必要のあることを述べた．

〔文献〕

- 1) Haffner S, *et al* : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without priormyocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 330: 229-234.
- 2) Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, *et al* : Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF- $\alpha$ ? *Diabetologia* 2002; 45: 518-526.
- 3) Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, *et al* : Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia* 2003; 46: 1483-1488.
- 4) Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, *et al* : Increased atherogenesis in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats before the onset of diabetes mellitus: association with overexpression of PDGF  $\beta$ -receptors in aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2000; 149: 351-358.

## 質 疑 応 答

**座長** (春日) どうもありがとうございます。私は、糖尿病による動脈硬化の機序というのは非常に複雑で、解析するのがなかなか難しい領域と理解していますが、この非常に難しい問題について、先生ご自身の教室の成績を含め非常にわかりやすくお話をしていただけたと思います。

お話の後半の部分ですが、糖尿病が動脈硬化の局所病変にさまざまな影響を及ぼしているだろうということでしたが、その中で先生は平滑筋細胞の増殖について成績を示されましたが、その場合の糖尿病というのは、いわゆるインスリン抵抗性が強い肥満タイプのマウスなどのもので起こってくるのか、あるいはストレプトゾトシンのような血中のインスリンレベルもむしろ下がっているようなものなのか、それとも両方でも同じようになるのか、そのあたりはいかがでしょうか。

**齋藤** 正確な比較を行ったことはないのですが、ストレプトゾトシンやアロキサンなど、それからⅡ型を呈するようなラットなど、いくつか検討してみましたが、いずれも高血糖状態になって糖尿病と確認されますと、大なり小なりあのような形質を獲得します。その後インスリンで血糖を4週間厳密にコントロールしても、やはり一度獲得したそのような形質は元には戻っていません。半分くらいの増殖能にはなりますが、正常と同じようにはならないということで、何かトリガーになって形質を獲得しているのだろうと思われませんが、あの病態では必ずしもインスリン抵抗性だけがそのようなことを引き起こしてい

るということではないだろうと思っています。

**座長** 先生の脂肪細胞の移植の仕事は非常に面白く拝聴したのですが、あの場合に、内臓に移植した場合にはどうもインスリン抵抗性が生じるだろうということで、先生の仮説としては、皮下と違って、内臓に移植された脂肪細胞ではさまざまな生理活性物質の発現が変わっているかもしれないということでしたが、実際に皮下に移植された場合と内臓に移植された場合では、先生は先ほどTNF- $\alpha$ とVEGFでお示しになりましたが、それら以外に発現レベルが大分違っているような分子はあるのでしょうか。

**齋藤** それほど多くは行っていませんが、たとえば皮下の脂肪組織を内臓に植える、あるいは内臓の脂肪組織を皮下に移植することによっても、同じ皮下の細胞でありながら、内臓に移植すると同じような病態を生じさせるといことがわかっています。

それから内臓に移植した細胞のサイズをいくつか検討して、小さい細胞のほうが、そのようなことは起こさないだろうと一般的にいわれていると思うのですが、皮下と内臓とで、同じようなサイズで合わせてTNF- $\alpha$ の発現や、VEGFの発現であるなど、その他いくつか行ってみましたが、サイズで合わせても、やはり内臓のほうがよりこのような病態に関与するということがわかりました。したがって、サイズの影響というのは当然あるのだろうと思いますが、よりこのような病態に寄与する環境が、内臓では生まれているのだろうと考えています。

**座長** どうもありがとうございました。