●糖尿病をめぐる最近の話題――［I］糖尿病の予防をめざして

2. 生活習慣と糖尿病の発症

春日　雅人*

糖尿病のなかでも，その95%以上を占める2型糖尿病は代表的な多因子疾患であり，複数の遺伝素因と環境要因（生活習慣）が重なりあって発症する．生活習慣の中では，食習慣，特に過食による肥満と高脂肪食摂取ならびに運動習慣（運動不足）が糖尿病の発症に関係しており，これらの生活習慣の乱れはいずれもインスリン抵抗性をひきおこして耐糖能の低下を招く．

最近,脂肪細胞が中性脂肪を単に貯蔵するだけの細胞でなく各種の生理活性物質（アディポサイトカイン）を産生・分泌するということが明らかになってきた．肥満では，脂肪細胞に蓄積する中性脂肪量の増加が認められ，脂肪細胞の肥大化を伴う．この肥大化がアディポサイトカインの産生・分泌に影響を及ぼし，肥満の時に認められるインスリン抵抗性の発症に関与している可能性がある．インスリンの作用を阻害するアディポサイトカインであるTNF-αは，肥大化した脂肪細胞からより多く分泌される．また，肥大化した脂肪細胞からは遊離細胞酸（FFA）の放出が増加するが，そのため血中FFAは肥満者で高値となることが多い．血中FFAの高値はインスリンによる骨格筋への糖取り込みを低下させる．レプチンは，抗インスリン抵抗性作用を持つが，レプチン抵抗性が肥満者で認められ，これも肥満者におけるインスリン抵抗性の発現に寄与している可能性がある．運動の急性効果としては，血糖値の低下が知られているが， これは筋細胞内のAMP/ATPの上昇を感知してAMPキナーゼが活性化され，糖輸送が促進されるためという仮説が提唱されている．運動の慢性効果としてはインスリン感受性の亢進があるが，これにはGLUT 4蛋白やインスリンの情報伝達に関与する蛋白の増加，脂肪量の減少，骨格筋への血流の増加などいくつかの機序が想定されている．したがって，運動不足ではインスリン抵抗性をきたすと考えられる．

Life style and type 2 diabetes mellitus

MASATO KASUGA　Second Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine

*かすが・まさと：神戸大学医学部第2内科教授．昭和48年東京大学医学部卒業．平成元年同第３内科講師．平成２年現職．主研究領域／糖尿病，代謝内科学．

Key words
TNF-α
遊離脂肪酸（FFA）
レプチン
AMPキナーゼ

はじめに

糖尿病のなかでも，その95%以上を占める2型糖尿病は代表的な多因子疾患であり，複数の遺伝素因と環境要因（生活習慣）が重なりあって発症すると考えられている．本稿では，生活習慣，なかでも食習慣と運動習慣が2型糖尿病の発症に及ぼす影響について，最近の進歩を踏まえて解説したい．

1．生活習慣とインスリン抵抗性

2型糖尿病はインスリン作用の相対的不足により生じる疾患であり，インスリン分泌能の低下が前面に出ている病態，インスリン作用の不足（インスリン抵抗性）が前面に出ている病態に分類される．2型糖尿病の発症との関連が示唆されている生活習慣としては，過剰カロリー摂取による肥満，高脂肪食摂取，運動不足の三者が代表的である．このいずれにおいても，インスリン抵抗性が招来されることが多くの研究で示されている．すなわち，生活習慣の乱れ（肥満，高脂肪食摂取，運動不足）はいずれもインスリン抵抗性を介して2型糖尿病の発症に関与している可能性が高い．では，それはどのような機序によるのであろうか？

2．インスリンシグナリング

インスリン抵抗性の機序を明らかにするには，正常のインスリンシグナリングを明らかにしなければならない．インスリン作用の第一歩は，インスリン分子の細胞膜上に存在する特異的受容体への結合である．この結合により，インスリン受容体に内在するチロシンキナーゼが活性化され，基質蛋白のチロシン残基を燐酸化する．この基質蛋白の代表的なものがIRS（insulin receptor substrate）であり，現在1〜4の4種類が知られている．IRSのチロシン残基が燐酸化されると，燐酸化依存性に，少なくとも3つの分子，すなわち，Grb 2・Sos複合体，SHP-2，並びにPI 3-キナーゼが結合し活性化される．これらのうち，インスリンの代謝作用のほとんどはPI-3キナーゼを介して伝達されている[1]と考えられている（**図1**）．

3．肥満におけるインスリン抵抗性の機序

この分野における重要な進歩としては，「脂肪細胞が中性脂肪を単に貯臓するだけでなく，各種の生理活性物質を産生，分泌する細胞である」という概念[2]の確立がある（**図2**）．肥満では，脂肪細胞に蓄積する中性脂肪量の増加が認められ，一般的に脂肪細胞の肥大化を伴う．この肥大化が脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインに影響を及ぼし，インスリン抵抗性を招いている可能性が高い．とりわけ，TNF-α，遊離脂肪酸（FFA），レプチンが注目されている．

1）TNF-α

TNF-αは，脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一種であるが，肥満者あるいは肥満モデル動物の脂肪細胞からはその分泌が亢進しており，IRS-1のセリン残基を燐酸化することにより，インスリン受容体のチロシン燐酸化を低下させ，受容体のレベルでインスリン作用を阻害することが報告された（**図3**）．さらに，可溶性のTNF-α受容体を投与するとインスリン抵抗性が減弱することが肥満モデル動物で示された[3]．したがって，今後はこの“TNF-α仮説”がヒトにおいても妥当なものかどうかの検討が重要であろう．

2）FFA

脂肪細胞が肥大化すると脂肪分解が亢進して，FFAの脂肪細胞からの放出が増加する．

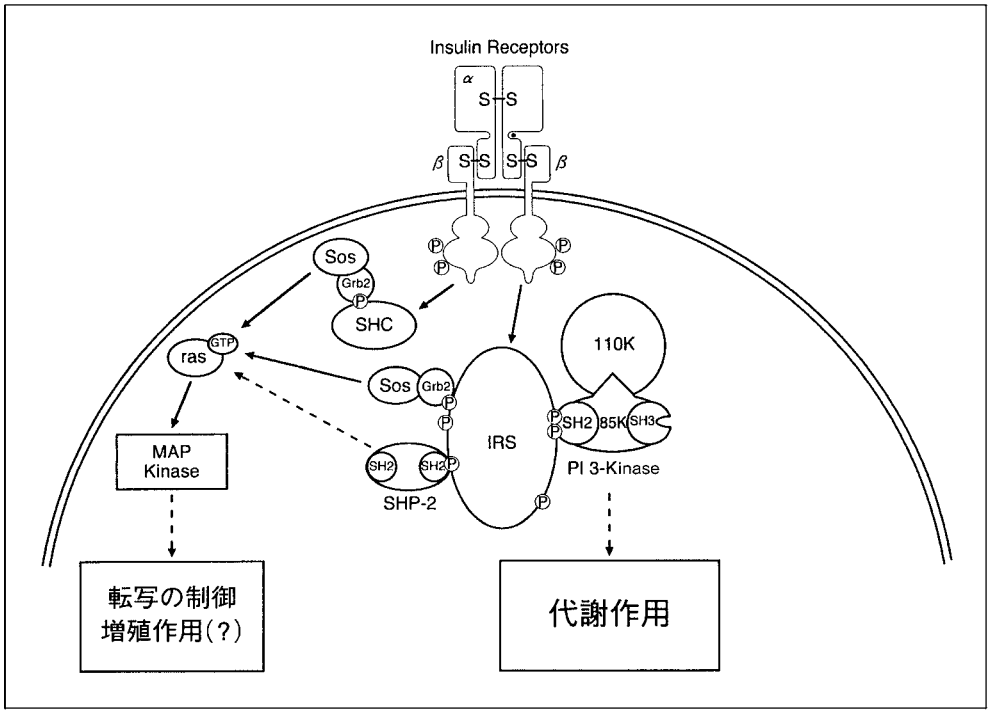

図 1　細胞におけるインスリンシグナリング

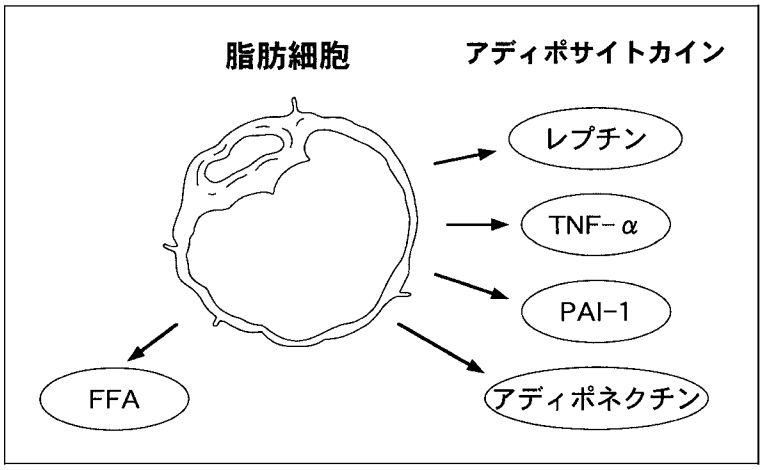

図 2　分泌細胞としての脂肪細胞

したがって, 多くの肥満者では血中 FFA の増加が認められる. この血中 FFA の増加が骨格筋におけるインスリン抵抗性を招くのではないかと考えられている. この機序に関して, 1963 年 Randle は, 有名な glucose-fatty acid cycle という仮説を提唱した. すなわち, 彼の仮説によると, 血中の FFA は筋肉内に運ばれ, そのミトコンドリア内で β - 酸化をうけ, その結果 acetyl-CoA が産生される. この acetyl-CoA は PDH ならびに PFK（この場合

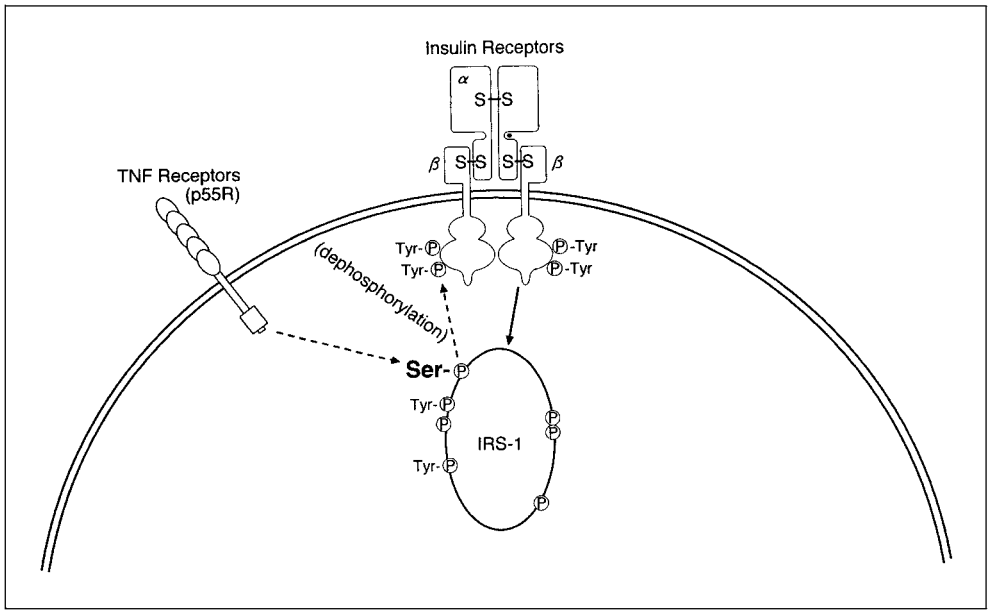

図 3　TNF-α によるインスリン作用阻害機序

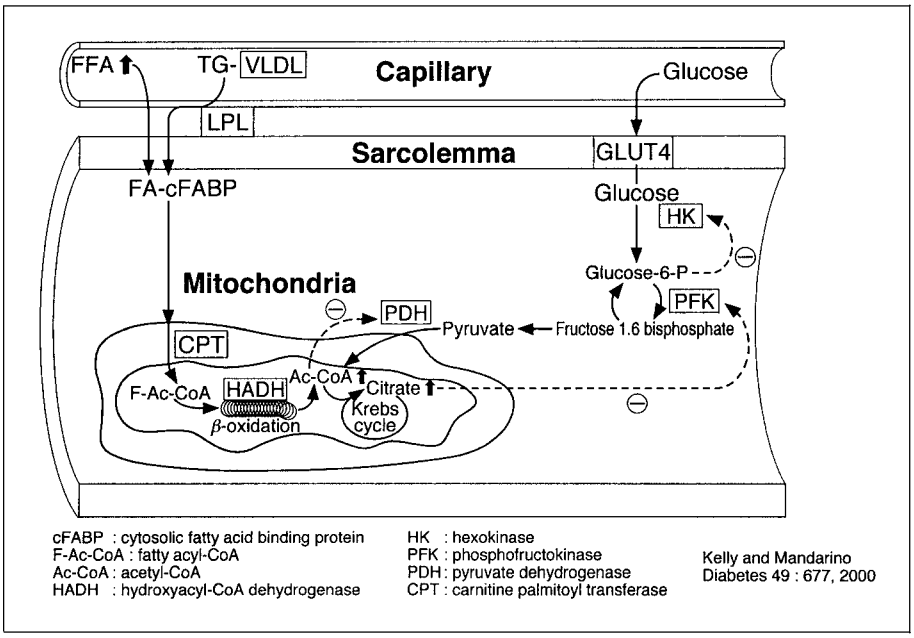

図 4　FFA によるインスリン抵抗性の機序[10)]
（Randle の glucose-fatty acid cycle 仮説）

はクエン酸を介して）を阻害する．その結果，細胞内に glucose-6-phosphate（G-6-P）が蓄積し，これが次に HK を阻害してグルコースが蓄積するということになる（**図 4**）．

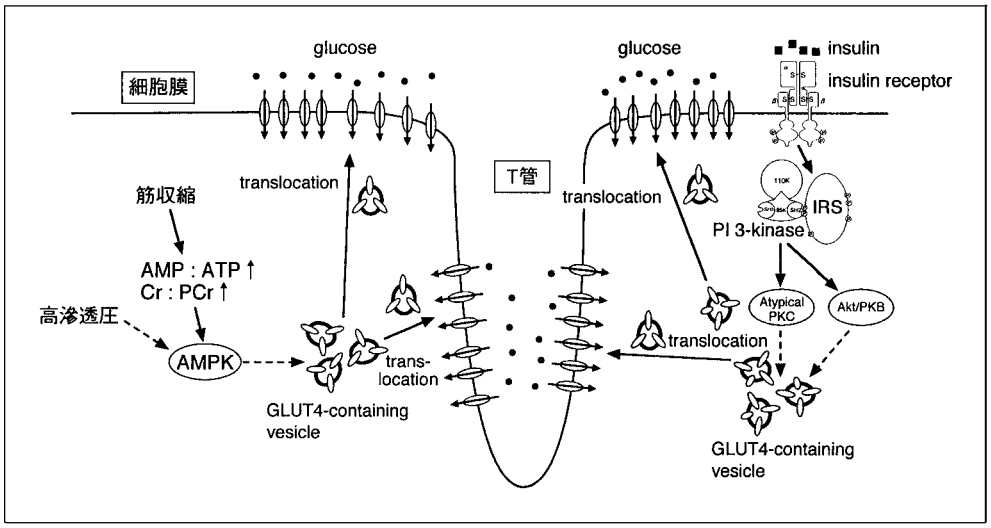

図 5　筋肉における運動とインスリンによる糖輸送促進機序

最近，この仮説の妥当性に疑問をなげかけるいくつかの成績が報告されている．たとえば, 血中 FFA の上昇により骨格筋へのインスリンによる糖の取り込みは低下するが，その時，細胞内の G-6-P やグルコースの上昇は認められず，障害部位は PFK や HK でなく，インスリンによる糖輸送のステップそのものが障害されている可能性が高い[4]．この時，筋バイオプシー標本においてインスリン依存性 PI 3‐キナーゼの活性化が，血中 FFA の増加により低下することが報告されている[4]．すなわち，血中 FFA の増加により，骨格筋の脂肪酸の酸化が亢進している可能性は低く，細胞内で増加した長鎖 acyl CoA などの各種脂質がインスリンによる糖輸送を障害している可能性が高い．

3）レプチン

レプチンは，食欲を抑制しエネルギー消費を増大させ，インスリン作用を増強するアディポサイトカインである．したがって，抗肥満，抗インスリン抵抗性作用を持つことが推定される．実際，脂肪萎縮性糖尿病モデルマウスでは，レプチン投与により劇的にインスリン抵抗性が改善されることが報告されている[5]．しかしながら，肥満者にレプチンを投与しても, その効果は明らかでないことや, 肥満者において血中レプチン値が高値であることは，肥満者においてはレプチン抵抗性が存在することが推定される[6]．このレプチン抵抗性も，肥満におけるインスリン抵抗性の発現に関与している可能性が高く，その機序の解明は今後の重要な研究課題である．

4．高脂肪食におけるインスリン抵抗性の機序

高脂肪食により脂肪量が増大すること，すなわち肥満が生じるという報告は多数存在する．したがって，高脂肪食摂取において肥満と同様の機序でインスリン抵抗性が生じている可能性が高い．そこで，肥満とは無関係な機序が存在するかが問題となる．これに関しては，高脂肪食は肥満とは独立してインスリン抵抗性を生じる作用も持つという成績が多い．そしてこの場合，脂肪の種類が注目されており，飽和脂肪酸の増加によりインスリン

抵抗性が生じやすくなるという成績が多い[7]．

5．運動とインスリン抵抗性

運動の効果は急性効果と慢性効果に分けられる．急性効果は，エネルギー消費の効果であり，骨格筋においては，筋収縮に伴う AMP/ATP の上昇を AMPK（AMP キナーゼ）が感知して糖の取り込みを増大し，血糖値を下げるという仮説が提唱されている[8]（**図 5**）．したがって，運動による糖輸送の促進は，インスリンによるそれとは異なる機序によることになり，インスリン抵抗性を呈する人においても運動によって血糖は降下する．

慢性効果としては，インスリン感受性の増大が認められる．この機序としては，糖輸送担体 GLUT 4 蛋白量の増加[9]，運動筋への血流の増加，体脂肪の減少そしてインスリンシグナリング蛋白の増加[9]などが示唆されている．したがって，上記のことから，運動不足となれば血糖値が上昇しやすくなり，インスリン感受性が低下すると考えられる．

おわりに

糖尿病患者の診察にあたっては，「遺伝素因と環境要因（生活習慣）」「インスリン分泌能の低下とインスリン作用の障害（インスリン抵抗性）」という 2 つの観点から，それぞれがその患者の糖尿病の発症にどのような役割を担っているかを評価することが重要である．糖尿病の遺伝子治療が現実的な治療法になりえていない現在，生活習慣の改善が強力な治療法のひとつであることは間違いない．そのためにも，患者さんに食事療法と運動療法について，それらが有効な理由と具体的な処方をわかりやすく説明することが医師に求められている．

〔文献〕

1）Holman GD, Kasuga M : From receptor to transporter : insulin signalling to glucose transport. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 991―1003.

2）Spiegelman BM, Flier JS : Adipogenesis and obesity : Rounding out the big picture. *Cell* 1996 ; 87 : 377―389.

3）Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM : Adipose expression of tumor necrosis factor-α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87―91.

4）Dresner A, Laurent D, Marcucci M, *et al.* : Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 253―259.

5）Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, *et al.* : Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999 ; 401 : 73―76.

6）Karim El-H, Pierrog DD, Hileman SM, *et al.* : Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1827―1832.

7）Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, *et al.* : Dietary fats and insulin action. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 621―631.

8）Winder WW, Hardie DG : AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch : possible roles in Type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : E 1―E 10.

9）Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, *et al.* : Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle : Differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Pro Natl Acad Sci* 2000 ; 97 : 38―43.

10）Kelley DE, Mandarino LJ : Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. *Diabetes* 2000 ; 49 : 677―683.