

1

特集 臓器脂質の視点からみた糖尿病病態 —リポトキシシティアップデート—

pancreatic lipotoxicity: 細胞ストレスの視点から

金藤秀明¹⁾, 松岡孝昭²⁾

1) 大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌代謝内科 准教授
2) 大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌代謝内科 助教

近年、日本では2型糖尿病患者数が急増している。2型糖尿病の特徴として、膵β細胞におけるインスリンの生合成および分泌の低下と並んで、肝臓や末梢組織におけるインスリン抵抗性の増大が挙げられる。過剰な遊離脂肪酸やグルコースに慢性的にさらされると、膵β細胞機能はさらに低下し、インスリン抵抗性はさらに増大する。このような現象は「脂肪毒性」あるいは「糖毒性」として臨床的にも広く知られている(図1・図2)。近年の研究から、「脂肪毒性」や「糖毒性」の原因として、遊離脂肪酸、酸化ストレス、小胞体ストレスなどが関連することが解明されてきている。

脂肪毒性による膵β細胞ストレス

肥満状態ではインスリン抵抗性が增大しているために、膵β細胞はより多くのインスリンを生合成・分泌し、その結果、糖尿病患者は正常血糖値かつ高インスリン血症となる。この状態が長期間続くと膵β細胞は徐々に疲弊し、正常血糖値を維持するための十分なインスリンを生合成・分泌できなくなり、糖尿病が発症する(図1)。また、肥満やメタボリックシンドロームなどの状況下では、脂肪細胞、とくに悪玉脂肪細胞である内臓脂肪が大型化する。大型化した内臓脂肪からは種々の悪玉因子、たとえば遊離脂肪酸や炎症性サイトカインの分泌、酸化ストレスなどが誘発され、これらが膵β細胞機能を徐々に低下させる(図3) ¹⁻³⁾。

膵β細胞が生理的濃度の遊離脂肪酸に短時間さらされると、インスリン分泌が促進される。生理的濃度の遊離脂肪酸は細胞内のfatty-acyl-CoA (FA-CoA)を増加させ、細胞内Ca²⁺の増加およびprotein kinase C (PKC)

の活性化を介して、インスリン分泌を促すと考えられている(図4)。また、生理的濃度の遊離脂肪酸がインスリン分泌を促す別の経路として、遊離脂肪酸の受容体であるGPR40を介する経路が存在することも明らかとなっている。実際に、GPR40ノックアウトマウスではインスリン分泌が低下することが報告されている(図4) ^{4,5)}。

しかし、膵β細胞が慢性的に過剰な遊離脂肪酸にさらされると、インスリン生合成・分泌は低下し、さらに長期的にさらされると膵β細胞のmassが減少する。こうした現象は「膵β細胞脂肪毒性」として広く知られている。とくに飽和脂肪酸は毒性が強く、インスリン生合成・分泌などの膵β細胞機能を障害する。そのメカニズムとして、過剰な遊離脂肪酸に慢性的にさらされると、acetyl-CoA carboxylase (ACC)およびmalonyl-CoAの発現が低下し、carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1)活性が上昇するため、インスリン分泌に必要なFA-CoAが低下すると考えられている(図4) ^{6,7)}。さらに、遊離脂肪酸による膵β細胞機能低下のメカニズムとして、UCP2の発現増加が関与することも報告されている ^{8,9)}。また、膵β細胞内では遊離脂肪酸によりinducible nitric oxide

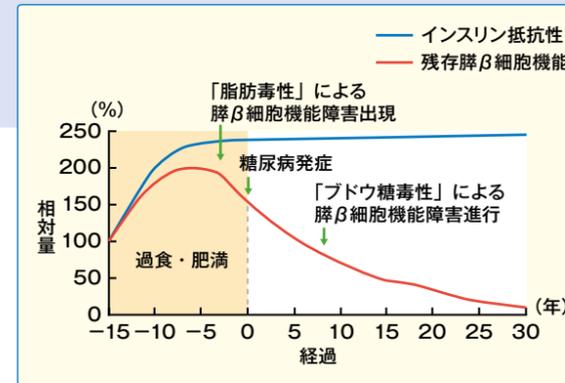


図1 典型的な2型糖尿病の経過

糖尿病発症の10年以上前から膵β細胞機能は低下していく。しかし、糖尿病発症前はインスリン抵抗性によるインスリン作用不足を補うために、正常時よりもむしろインスリン分泌は亢進する。しかし、インスリン分泌の亢進は膵β細胞に対する負担となり、膵β細胞機能が50%程度にまで低下するころには、インスリン分泌は健常時以下にまで低下する。そしてこの段階では、食後血糖値も大きく上昇して糖尿病が発症する。糖尿病発症後も、膵機能は病態の進展とともに徐々に低下していく。

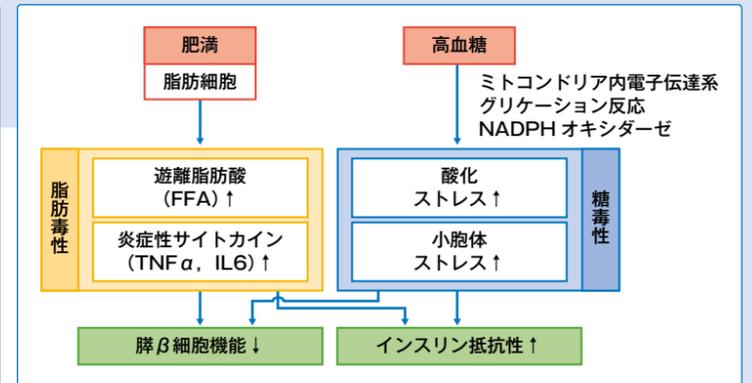


図2 2型糖尿病の病態における脂肪毒性および糖毒性の関与

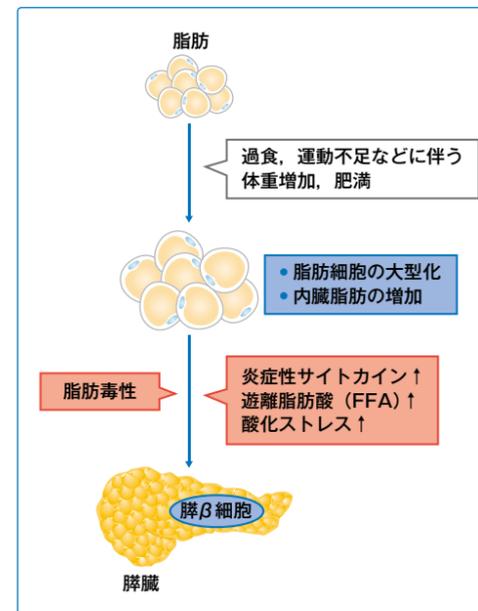


図3 脂肪毒性による膵β細胞ストレス

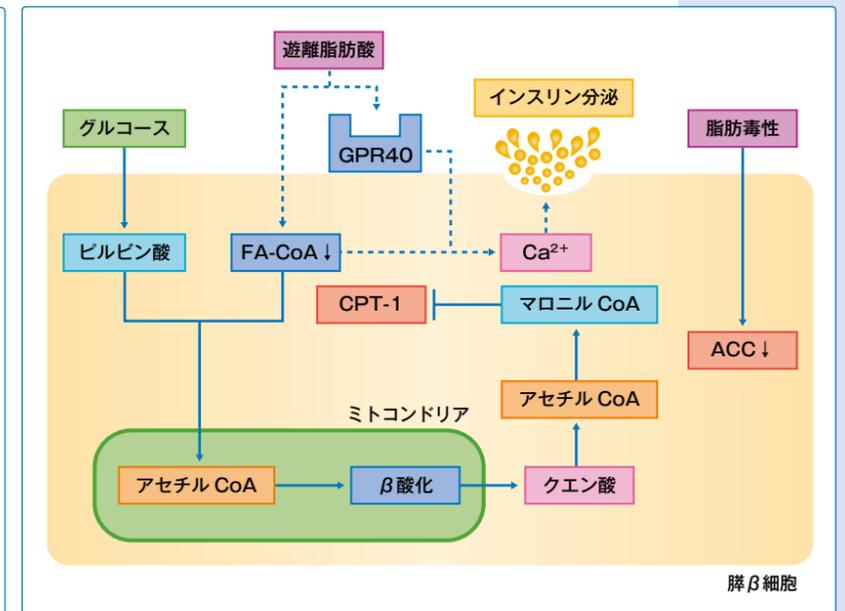


図4 膵β細胞脂肪毒性の分子メカニズム

synthase (iNOS) の発現が誘導され、増加した nitric oxide (NO) によって膵β細胞のアポトーシスが引き起こされることも報告されている ^{10,11)}。

このような脂肪毒性は、肥満状態あるいはメタボリックシンドローム患者の病態に最も深く関与すると考えられるが、2型糖尿病患者で認められる膵β細胞のmassの減少や膵島の萎縮にも関与していると考えられている ^{10,11)}。また、コレステロール代謝も膵β細胞の脂肪毒性に関連す

ると考えられている。実際に、酸化LDLコレステロールが膵β細胞の機能低下やアポトーシスを引き起こすことが報告されている ¹²⁾。さらに、コレステロールトランスポーターである ABCA1 の欠損マウスでは、細胞内に蓄積したコレステロールにより膵β細胞の機能低下やアポトーシスが認められること、また LXR アゴニストを用いて ABCA1 を活性化させると、膵β細胞が脂肪毒性から保護されることが報告されている ^{13,14)}。このような結果から、膵β細胞