

# 8

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—

## リパーゼと糖尿病

岡崎啓明

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 分子創薬・代謝制御科学講座 特任准教授

### ～糖尿病臨床におけるリパーゼ研究の意義～

糖尿病は、“高血糖”により定義される疾患であるが、その病態には糖代謝異常だけでなく、脂質代謝異常が深くかかわっている。高血糖を規定する因子としては、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性が重要であるが、これらの病態の背景として、各責任臓器(膵臓や肝臓・筋肉・脂肪)における脂質蓄積が注目されている(図1)。

糖尿病治療の観点からも、脂質コントロールの意義は大きい。糖尿病患者の予後を左右する大血管障害のリスク因子の第1位と2位は、日本でも欧米でも高LDL-C血症、高中性脂肪(TG)血症、低HDL-C血症などの脂質異常症であり、脂質異常症治療薬による治療的介入の意義も確立されている。一方で、血糖降下のみを目標とした臨床試験では必ずしも動脈硬化は抑制されないが、治療薬によっては動脈硬化が抑制されるというエビデンスがある。これら抗動脈硬化作用を有する糖尿病治療薬は、同時に脂質改善作用を有することが多く、糖尿病治療における脂質コントロールの重要性を示唆している。

では、糖尿病患者における脂質代謝異常はどのようにコントロールすればよいのだろうか。現在のスタンダードな脂質異常症の治療は、主として血中の“悪玉”コレステロールの是正に焦点があてられているが、その他の“悪玉”リポ蛋白はどう制御すればよいのだろうか。また、インスリン分泌やインスリン抵抗性を左右する、組織内の“悪玉”脂質の正体とは何なのだろうか。リパーゼを対象とする多くの研究から、このような糖代謝異常の病態解明につながる重要な知見が集積されてきている。

に大きく分類できる。細胞外のリパーゼは、体外の管腔側に分泌されて消化吸収にかかわるリパーゼと、血管内腔に分泌されてリポ蛋白代謝にかかわるリパーゼの2つにさらに分類される。前者には多様なリパーゼがある(後述)。後者の血管腔のリパーゼの代表は、リポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase; LPL)である。VLDLやカイロミクロン(CM)などのTG-richリポ蛋白(TG-rich lipoprotein; TGRL)中のTGを加水分解し、代謝産物である遊離脂肪酸(FFA)を各組織に分布させることで、全身のエネルギー代謝に影響する。

細胞内の中性脂質加水分解酵素は当初、ホルモン感受性リパーゼ(TG, DG, CE, REなど複数の中性脂質を加水分解できる多機能酵素, hormone-sensitive

### リパーゼとは

リパーゼとは、長鎖脂肪酸のエステル結合を加水分解する酵素のことである。その基質は、TG, ジアシルグリセロール(DG), モノアシルグリセロール(MG), コレステロールエステル(CE), レチニルエステル(RE), リン脂質(PL)など多様であり、これらを加水分解するリパーゼ群も多様である(図2)。糖尿病患者では、中性脂質(主としてTG, CE)が各組織に蓄積することから、「中性脂質加水分解酵素群」はとくに重要であり、本稿ではこれらを取り上げる。

リパーゼは、細胞外のリパーゼと、細胞内のリパーゼ

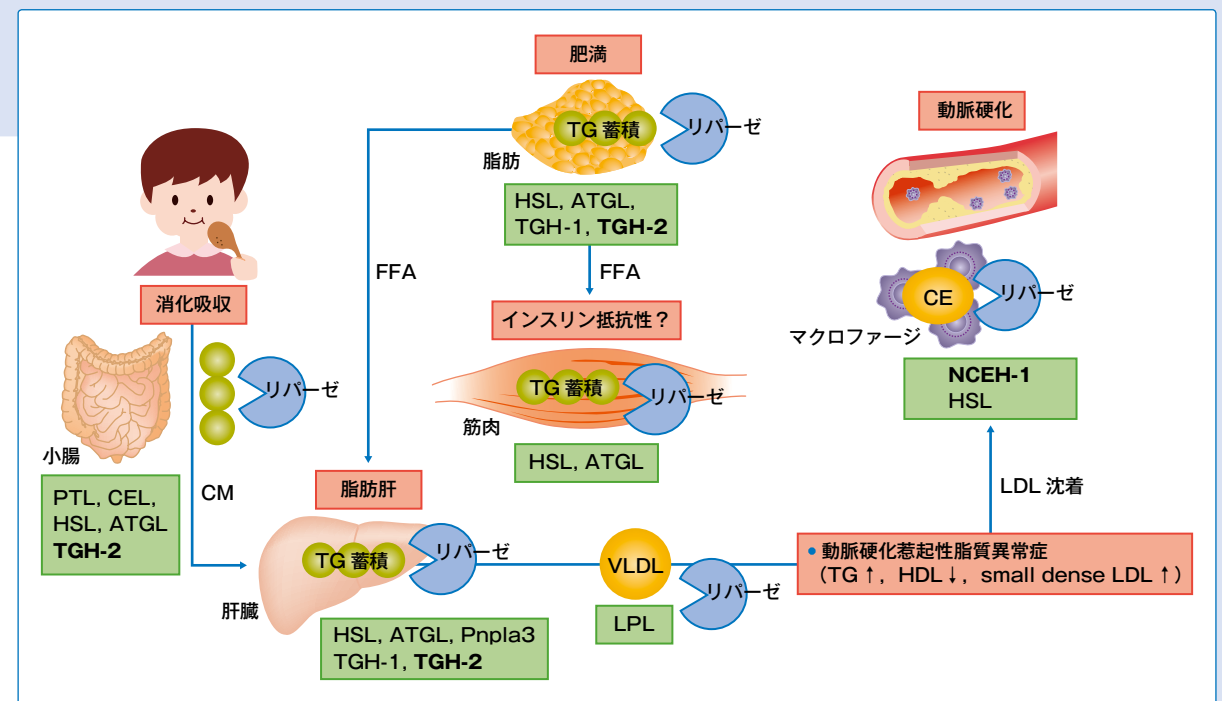


図1 中性脂質の蓄積と代謝異常  
各組織における中性脂質(TG, CE)の蓄積は、各臓器の代謝異常を引き起こす。新規リパーゼが多数同定され(太字は筆者らが同定したもの)、病態解明に役立っている。

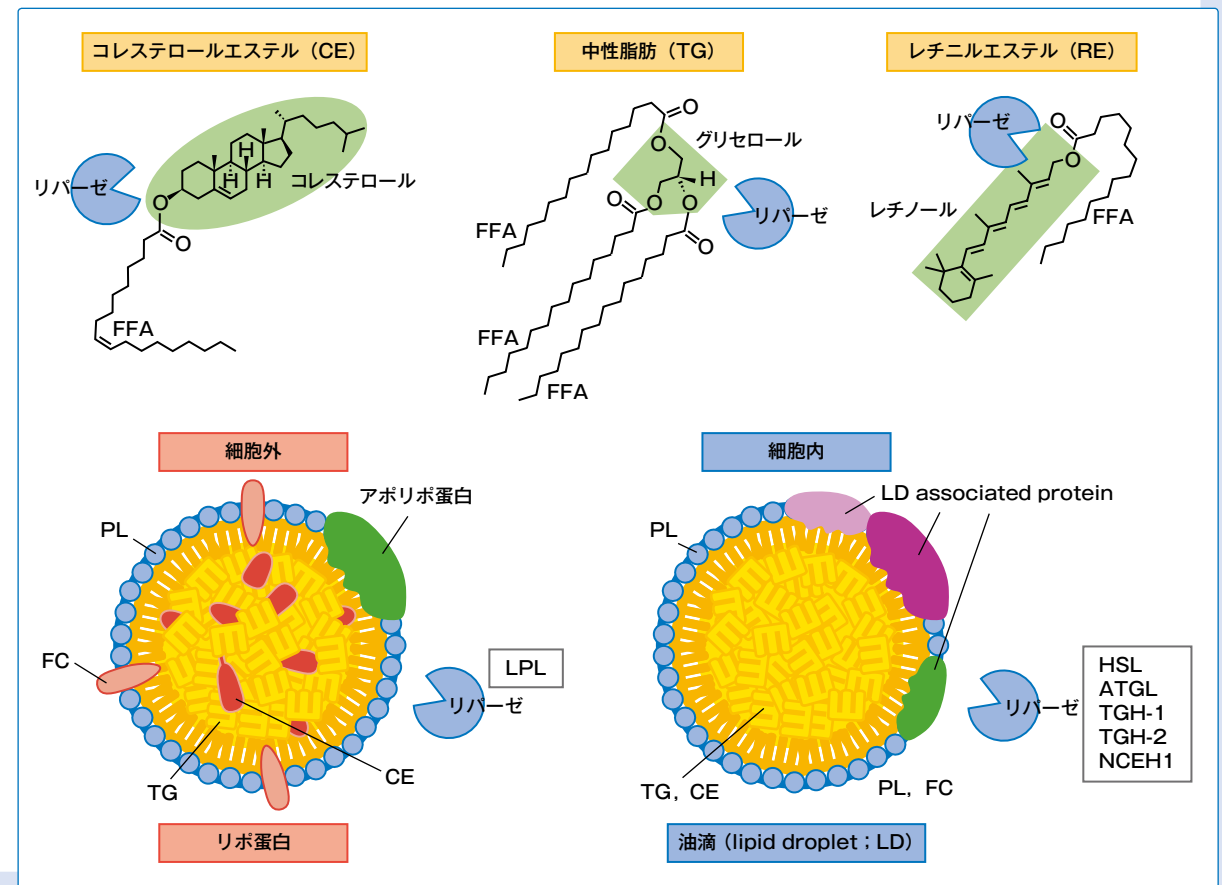


図2 細胞内リパーゼの種類とその働き  
リパーゼは中性脂質(CE, TG, REなど)のエステル結合を加水分解する。細胞内のリパーゼはHSLだけと考えられてきたが、多くのリパーゼがあることがわかってきた。