

3

特集 食後高血糖改善薬による糖尿病治療

食後高血糖は有害か：
基礎研究からの示唆野見山 崇¹⁾，柳瀬敏彦²⁾

1) 福岡大学 医学部 内分泌・糖尿病内科 准教授

2) 福岡大学 医学部 内分泌・糖尿病内科 教授

糖尿病治療の目標は血糖値やHbA1cを低下させることではなく、血管合併症の発症・進展を抑制し、患者の生活の質と寿命を護ることにある。この目標を達成するためには、血管を護る観点からの糖尿病治療を早期から実施することが必要である。そのひとつが食後高血糖への介入であることは、 α -グルコシダーゼ阻害薬を用いたStudy to Prevent Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) 試験¹⁾ やグリニド薬を用いたNateglinide Intervention Trial for Early Diabetes (NITED) 研究²⁾ によって臨床的に明らかにされてきた。その一方で、食後高血糖による血管障害のメカニズムは分子レベルでも解明されつつあり、新たな治療指針のヒントとなる可能性がある。

本稿では、食後高血糖や血糖変動による血管障害のメカニズムを、内皮機能障害と酸化ストレスという2つの局面から、分子レベルでひも解いてみたいと思う。

食後高血糖と内皮障害

内皮細胞はいわば血管の防波堤であり、血中のさまざまな増殖因子や炎症性サイトカインなどから血管を護る役割をしている。しかるに、内皮細胞の死は血管がノーガードになることを意味する。Rissoらによって、食後高血糖のくり返しに見立てた血糖値の揺らぎが、内皮細胞のアポトーシスを惹起することが報告された³⁾。human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) を①正常糖濃度 (5 mM)、②持続高糖濃度 (20 mM)、③24時間ごとに正常と高糖濃度をくり返す3パターンで培養したところ、血糖変動をくり返した細胞で最も多くのアポトーシスを認め、そのメカニズムとしてBcl-2やBaxといったミトコンドリアの膜の安定化にかかわる蛋

白発現の不均衡が原因であることが示唆された³⁾。同グループはその他のメカニズムとして、protein kinase C (PKC) や酸化ストレスを介した系の関与⁴⁾ やp53の発現上昇⁵⁾ も後に報告している。くり返す食後高血糖が津波のように押し寄せ、防波堤である内皮細胞を蝕む様子が目に浮かぶ。

図1に示すとおり、動脈硬化病変は内皮の炎症、単球・マクロファージの接着遊走、平滑筋細胞の増殖遊走というメカニズムで形成される⁶⁾。この最初のステップといえるのが、内皮の炎症と単球・マクロファージに対する接着因子の発現であり、これらも食後高血糖によって惹起される。Quagliaroらは、糖濃度を変動させた培養液でHUVECsを培養すると、ICAM-I, VCAM-I, E-セレクトインといった接着因子の遺伝子発現が、高糖濃度や正常糖濃度で培養したものより有意に上昇することを見いだし報告した⁷⁾。このとき、糖濃度の変動による接

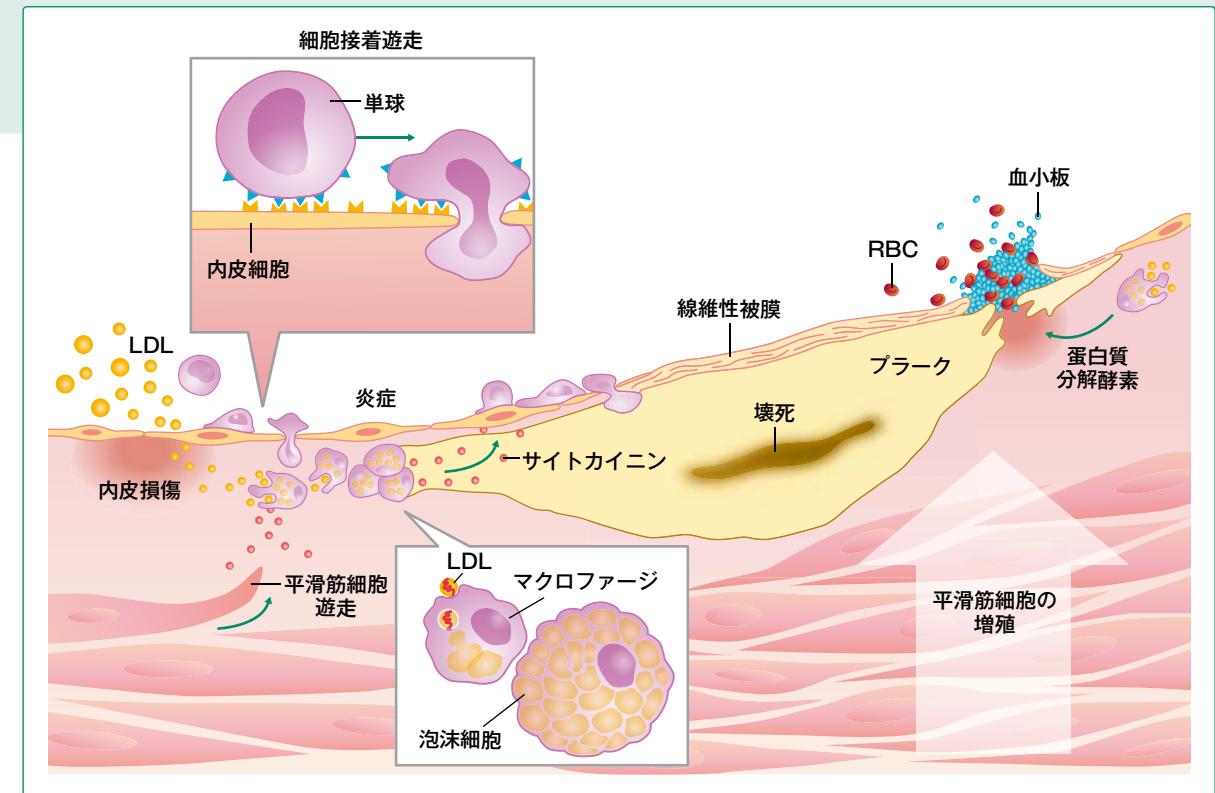


図1 動脈硬化病変形成機構(文献6)

着因子の発現がPKC阻害やミトコンドリアからのスーパーオキシドの漏出を防止することでキャンセルされることから、これらの機構が関与していることが示唆される。一方、*in vivo*の実験においても同様のことが報告されている。Mitaらは、apolipoprotein E欠損マウスにマルトースを1日に2回経口投与することで食後高血糖モデルを作成し、内皮へのマクロファージの接着とアテローム病変が有意に増大することを見いだし報告した⁸⁾。この現象は α -グルコシダーゼ阻害薬（ミグリトール）によってキャンセルされることから、食後高血糖が重要な因子であることが考えられる。同グループからはアカルボース⁹⁾ やインスリン、ナテグリニド¹⁰⁾ についても同様の効果が得られることが報告されており、食後高血糖が動脈硬化発症の独立したリスク因子であると考えられる。さらに、低血糖もアドレナリンを介して接着因子の発現を促し、マクロファージの血管壁への接着を上昇させることも報告されており¹¹⁾、血糖変動のみならず低血糖も動脈硬化の独立したリスク因子であるといえる。

食後高血糖と酸化ストレス

糖尿病患者は、高血糖や慢性炎症、高インスリン血症に伴う著明な酸化ストレス状態にあり、老化の指標であるミトコンドリアDNA体細胞変異の蓄積が健常者の4倍認められることを、筆者らは見いだし報告した¹²⁾。この変異の蓄積には糖尿病罹病期間が有意に寄与していることから、糖尿病は酸化ストレスを介して細胞レベルで老化を引き起こし、種々の合併症を促進している可能性が示唆される。患者をアンジオテンシン変換酵素とNADPHオキシダーゼp22^{phox}の遺伝子多型で4群に分けると、最も動脈硬化が進展している群で変異の蓄積が有意に高値であった¹³⁾。

Nishikawaらは内皮細胞において、ミトコンドリアが重要なラジカル・ソースであることを見いだし報告した¹⁴⁾。血管を構成する内皮細胞や平滑筋細胞は、グルコーストラ