

## 8

特集 臓器からみた糖尿病の病態と治療

## 血管からみた糖尿病の病態と治療

窪田哲也<sup>1,2)</sup>, 窪田直人<sup>1,2)</sup>, 門脇 孝<sup>1)</sup>1) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科  
2) 理化学研究所 代謝恒常性研究チーム

骨格筋はインスリン依存性の糖取り込みのほとんどを担っており、2型糖尿病におけるインスリン抵抗性発症に重要な役割をしている。骨格筋インスリン抵抗性の発症メカニズムについては、骨格筋細胞内のシグナルを中心にこれまでに多くの研究がなされている。一方でインスリンによる骨格筋の糖取り込みが起こるためには、インスリンが毛細血管に到達し、内皮細胞を介して間質に移行しなければならない。内皮細胞を介した骨格筋間質へのインスリンのデリバリーはインスリンによる骨格筋の糖取り込みの律速段階であり、2型糖尿病や肥満によるインスリン抵抗性状態では、この過程が障害されていることが報告されている<sup>1)</sup>。このことから、骨格筋のインスリン抵抗性発症メカニズムは、大きく二つ存在する。一つは骨格筋内の細胞内シグナル障害によるものと、もう一つは骨格筋へのインスリンデリバリーの障害によるものである(図1)。本稿では、この骨格筋へのインスリンデリバリーにおける血管内皮細胞の役割、また最近明らかにしたインスリン分泌に対する知見について、血管内皮細胞のインスリンシグナルを中心に概説したい。

## インスリンは血管内皮細胞のNOを調節している

血管内皮細胞から産生されるNOは、血管の拡張、白血球遊走の抑制や血小板の接着を抑制するなど、動脈硬化を抑制する重要な分子として認識されている。このNOはeNOSによって血管内皮細胞内で合成される。内皮細胞のインスリンシグナルは、アセチルコリンレセプターのようなG蛋白共役受容体を介したCa依存性のメカニズムとは独立にeNOSを活性化する。すなわちインスリンは、インスリン受容体をリン酸化、それに引き続きインスリン受容体基質(IRS)-1,2をリン酸化し、PI3キナーゼが活性化され、PDK-1とAktをリン酸化する。活性化したAktは

直接eNOSセリン1177をリン酸化し、eNOSを活性化することによりNOが産生される。産生されたNOは、血管平滑筋細胞で可溶性のグアニシルシクラーゼを活性化し、cGMPを形成することによって血管を弛緩させる。実際IRS-1欠損マウスとIRS-2欠損マウスは、血管内皮依存性の弛緩反応が減弱していた。さらにIRS-2欠損マウスの血管内皮依存性弛緩反応は、IRS-1欠損マウスよりも減弱しており、IRS-2が主にインスリンによるeNOSを活性化すると考えられた<sup>2)</sup>(図2)。eNOSの活性化に加え、血管内皮細胞のインスリンシグナルは、血管を収縮させるET-1の発現も調節している。PI3キナーゼ抑制薬であるwortmanninを投与してもインスリンによるET-1の発現は変化しないが、MAPキナーゼの抑制薬であるPD98059を投与すると、完全にインスリンによるET-1の発現が抑

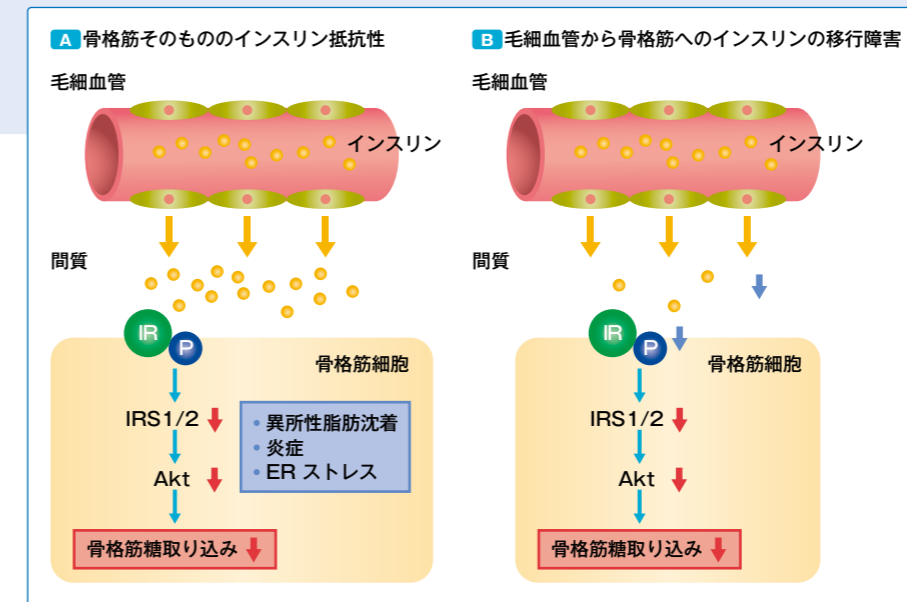


図1 骨格筋インスリン抵抗性の発症メカニズム  
IR: インスリン受容体

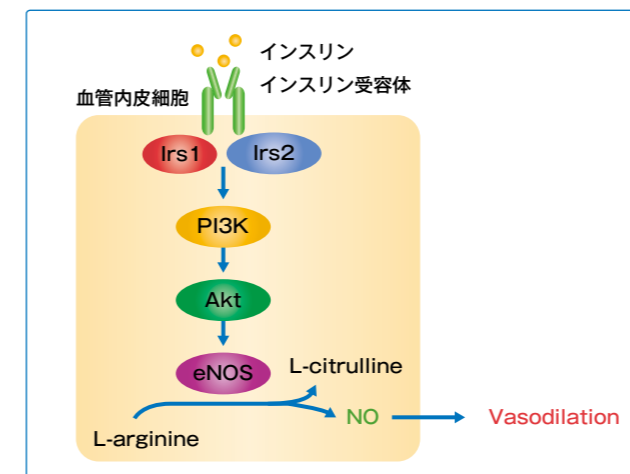


図2 血管内皮細胞のインスリンシグナルによるeNOS活性化  
eNOS: 血管内皮細胞から分泌される血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を有する一酸化窒素(NO)を産生する酵素

制される<sup>3)</sup>。一方血管内皮細胞特異的インスリン受容体欠損マウスでは、eNOSとET-1の発現が両方ともに低下するが<sup>4)</sup>、血管内皮細胞特異的IRS-2欠損マウスでは、eNOSの活性化のみ減少し、ET-1の発現には影響を与えない。これらのデータから、血管内皮細胞のインスリンシグナルは、IR-IRS-PI3キナーゼ-AktとIR-MAPキナーゼ経路を介して、血管内皮機能を調節していると考えられる。

## 肥満モデルマウスの血管内皮細胞では選択的インスリン抵抗性が存在する

2型糖尿病や肥満で認められるインスリン抵抗性状態では、血管内皮機能障害を認める。その要因として、炎症、高血糖、遊離脂肪酸、酸化ストレス、高インスリン血症といったものが挙げられ、これらはNOの産生を低下させ、内皮機能障害を惹起する。そのメカニズムとして、Kingらはobese Zucker ratの血管においてPKC $\beta$ の活性化が増加し、この増加したPKC $\beta$ の活性化が、IRS-2に結合したPI3キナーゼ活性を抑制することを明らかにしている。さらに選択的なPKC $\beta$ 抑制薬は、obese Zucker ratで認めたインスリンによるAktのリン酸化を部分的に回復させる。一方このラットではMAPキナーゼの経路は障害されない。実際ob/obマウスや高脂肪食負荷マウスの血管内皮細胞を用いた我々の検討でも、ET-1の発現には差がなかったが、IRS-1の発現が中程度に、IRS-2の発現が著明に低下していた。そこでIRS-1とIRS-2の発現調節メカニズムを明らかにするために、ヒト培養血管内皮細胞(HUEAC)を用いて検討すると、IRS-1の発現は、インスリン刺激3時間後では変化はなく、24時間後に有意に低下する。一方IRS-2の発現は、インスリン刺激3時間