

概要

平成25年度(第18回)
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題2型糖尿病における膵β細胞容積低下機序の解明
(Exploring the mechanism of β cell deficit in type 2 diabetes)弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座
水上浩哉

はじめに

現在、本邦で2型糖尿病は激増している。厚生労働省による平成24年度「国民健康・栄養調査」では予備軍をあわせると2050万人が糖尿病の影響を受けており、これは本邦成人人口の20%に相当する。2型糖尿病では慢性的な高血糖により惹起される血管障害により、心筋梗塞、腎症、網膜症、神経障害などの合併症が引き起こされ、患者の予後は著しく低下する。よって、社会的、医療経済的にも患者数を減らすための対策が求められているが、いまだ対症療法が主体であり、早急な根治的治療法の確立が必要となっている。

2型糖尿病におけるβ細胞容積の変化

日本人の2型糖尿病では欧米人に比し、ブドウ糖に対するβ細胞のインスリン分泌不全がその病態に大きく関与していることが知られている。このインスリン分泌不全に対し、β細胞の容積そのものの変化が関与しているかどうかは長い間一定の見解が得られていなかった。そこで、まずやせ型2型糖尿病モデルであるGoto-Kakizaki (GK) ラットにおけるβ細胞容積を組織的に検討した¹⁾。その結果、GKラット膵島において進行性のβ細胞容積低下を見出した。このことからβ細胞容積の減少も2型糖尿病β細胞機能不全の原因のひとつである可能性が考えられた。GKラットβ細胞において、β細胞死の増加や若年齢でのβ細胞増殖能の低下が認められたことから、β細胞の細胞動態が2型糖尿病では変化しており、その結果β細胞容積が減少すると考えられた。その原因として、β細胞における酸化ストレスの亢進、インスリンシグナルの減弱が見出された^{1,2)}。さらにGKラットのβ細胞を電子顕微鏡で詳細に検討してみると、ショ糖負荷によりミトコンドリアの腫大、変性が見出された。同時にミトコンドリアの膜電位はコントロールであるWistarラットに比し有意に低下していた³⁾。このことから、GKラットミトコンドリアはブドウ糖に対して脆弱性を示し、酸化ストレスを亢進させていると考えられた。

以上のような実験動物のデータを背景として、ヒト2型糖尿病における膵β細胞の容積の変化について組織学的に検討を加えた。その結果、ヒト2型糖尿病症例でも非糖尿病症例に比しβ細胞容積そのものが減少していることが確認された⁴⁾。また、その脱落機序にはGKラットと同様に酸化ストレスの亢進、さらにオートファジー不全が関与していた。このことはヒトにおいてもβ細胞容積の減少はその病因の一つであり、β細胞容積の改善により2型糖尿病が根治される可能性がある。

生理的β細胞容積増加機序の解明

次に糖尿病におけるβ細胞容積低下に対する治療法への応用のために、生理的な状態（妊娠及び肥満）

におけるβ細胞容積増大機序の探索を行った。以前より妊娠によりβ細胞容積が増大することはよく知られていたが、その機序については不明な部分が多かった。そこで、妊娠マウスおよびヒト膵島を用いて検討を行い、妊娠ホルモンによりセロトニン発現、分泌が惹起され、その結果β細胞の増殖能が亢進することを見出した⁵⁾。その際、セロトニン受容体のサブタイプの発現変化が起き、β細胞増殖、アポトーシスなどのβ細胞動態が調整されていることが解明された。これらの結果から、セロトニンシグナルを利用したβ細胞容積改善のための治療法確立が期待される。

また、欧米人においては肥満によりβ細胞容積が約1.5倍程度増大することが知られている。日本人の剖検膵を用いて、body mass index とβ細胞容積との相関を検討したが、明らかな相関は認められなかった。このことから、日本人のβ細胞容積は欧米人に比べ外部からの刺激に対し適応しにくい可能性、すなわち2型糖尿病におけるβ細胞容積の改善は欧米人に比べ困難である可能性が考えられた。

β細胞容積低下の予防及び治療

高血糖がβ細胞脱落の原因ならば、末梢のインスリン抵抗性の解除、食後高血糖の改善によりβ細胞容積が改善する可能性がある。チアゾリジン誘導体は核内受容体である Peroxisome proliferating activating receptor (PPAR)- γ アゴニストであり、PPAR- γ の活性化によりインスリン抵抗性を改善することが知られている。そこで、チアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンTMをGKラットに投与したところ、血糖値、インスリン抵抗性の改善が認められた。しかしながら、膵島線維化、マクロファージ浸潤は改善されたが、β細胞容積は改善傾向が認められたものの有意ではなかった。この結果からは高血糖の改善だけではβ細胞容積を改善できない可能性が示唆された。

そこで、高血糖以外のβ細胞傷害因子である脂質異常を制御することによるβ細胞容積への影響を検討した。高脂肪食を付加することによりGKラット及びコントロールで脂質異常症、インスリンの抵抗性が惹起された。コントロールでは高脂肪食負荷により膵島過形成を認めた。一方、GKラットでは高脂肪食負荷により膵島容積の低下、酸化ストレス、アポトーシスの増加が認められた。HMG-CoA還元酵素阻害剤の一つであるピタバスタチンにより、高脂肪食負荷群の血清総コレステロール並びに肝臓コレステロール、トリグリセリド含量の改善とともに、膵島酸化ストレスも軽減されたが、GKラットβ細胞容積は改善傾向を示しただけであった。

2型糖尿病における糖質、脂質代謝異常を完全に是正することができればβ細胞容積の改善は達成されるかもしれない。しかしながら臨床においても非糖尿病患者と同様まで血糖、脂質をコントロールすることは困難である。これらの事実からは、β細胞容積改善には、血糖、脂質代謝の改善のみならず、β細胞の増殖を積極的に促進する因子が必要であると考えた。

近年、インスリン分泌促進作用と同様にβ細胞増殖作用を持つホルモンのGlucagon like peptide-1 (GLP-1)が注目されている。GLP-1は血清中のDipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)により分単位で分解されるため、臨床応用が不可能であったが、その阻害薬が開発され、新たな糖尿病治療薬として期待されている。そこで、GKラットにDPP-4阻害薬であるビルダグリプチンTMを投与し、β細胞容積に対する影響を検討した²⁾。3週齢から18週間投与により、血清活性化GLP-1の増加、血糖、耐糖能の改善とともに、GKラットβ細胞容積の有意な改善が認められた。膵島におけるシグナル変化を検討したところ、S6 ribosomal protein, molecule of target of rapamycinのリン酸化の亢進、pancreatic duodenal homeobox 1の発現改善、forkhead box protein O1の核外移行の亢進が認められた。これらGLP-1、インスリンシグナル活性化の結果、β細胞増殖能および膵島の新生能が改善され、β細胞容積の改善が達成されたと考えられた。

最後に

β細胞の容積を改善することは2型糖尿病の根治のための重要なステップの一つと考える。しかしな

がら、我々の検討および過去の文献から、インスリンを含めたインクレチン治療以外の2型糖尿病治療薬のβ細胞容積の改善に対する効果は低いことがわかっている。唯一、我々の検討ではDPP-4阻害剤がGKラットのβ細胞容積の改善を示していたが、日本人に対する効果は未だ不明である。特に、日本人は欧米人に比べβ細胞の適応能力は低く、その治療はより困難かもしれない。今後2型糖尿病患者に対するインクレチン治療によるβ細胞容積の治療効果を検証するとともに、セロトニンなど新規β細胞シグナル応用によるβ細胞容積の治療法の確立をめざし、さらに研究を進めていきたいと思う。

文献

- 1) Koyama M, Wada R, Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi S. Accelerated loss of islet beta cells in sucrose-fed Goto-Kakizaki rats, a genetic model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Pathol.* 1998;153:537-45.
- 2) Inaba W, Mizukami H, Kamata K, Takahashi K, Tsuboi K, Yagihashi S. Effects of long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on islet endocrine cells in non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Eur J Pharmacol.* 2012;691:297-306.
- 3) Mizukami H, Wada R, Koyama M, Takeo T, Suga S, Wakui M, Yagihashi S. Augmented beta cell loss and mitochondrial abnormalities in sucrose-fed GK rats. *Virchows Arch.* 2008;452:383-92.
- 4) Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2002;45:85-96.
- 5) Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, Fujitani Y, Kawamori R, Miyatsuka T, Kosaka Y, Yang K, Honig G, van der Hart M, Kishimoto N, Wang J, Yagihashi S, Tecott LH, Watada H, German MS. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med.* 2010;16:804-8.