

1 松本大学特別講演会

「2型糖尿病の病態と成因」

【日時・場所】平成22年9月11日(土) 10:30~12:00 松本大学 5号館 524講義室

【講師】愛媛大学大学院 医学系研究科分子遺伝制御内科学 教授 大澤 春彦

【講師紹介】昭和59年千葉大学医学部卒業後第二内科入局、平成3年医学博士学位取得、平成3年~平成9年米国バンダービルト大学医学部分子生理生物物理学 Daryl K. Granner 教授研究室に留学、平成9年愛媛大学医学部臨床検査医学糖尿病内科助手を経て助教授、平成18年愛媛大学大学院医学系研究科分子遺伝子制御内科学助教授、平成20年同教授。研究業績：平成17年日本臨床検査医学会学術賞、平成17年愛媛医学会賞、平成18年度千葉大学るのほな同窓会学術賞、平成19年愛媛大学大学院医学系研究科長最優秀論文賞等。

大澤/愛媛大学の大澤と申します。私はアメリカの Nashville にある Vanderbilt 大学の Granner 先生の研究室で山田先生と2年半一緒に留学生活を送りました。Granner 先生はハーパーの生化学の内分泌代謝のところを書いている先生で、遺伝子の調節の専門家です。山田先生とはずっと共同研究でお世話になっていてそれで今回お呼び頂いたと考えています。

それでは、これから「2型糖尿病の病態と成因」ということで、お話ししたいと思います。本日はまず、この2型糖尿病の病態について、2つ目は、2型糖尿病の成因、環境因子、特に脂肪組織の炎症という概念について、3つ目としては、2型糖尿病の成因、これは遺伝因子として、我々が研究しているレジスチンについて、述べたいと思います。

<糖尿病の病態>

最初に2型糖尿病の病態ということについて、ご説明したいと思います。まず、糖尿病というのは、普通に言いますと、インスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主張する代謝疾患、これが定義になってしまうのですが、わかりやすく言うと、インスリンの効果が弱いために、血糖値が持続的に高くなっているような病気です。

糖尿病は最近すごく増えておりまして、2007年の調査では、糖尿病が疑われる人が890万人、予備軍と合すると2210万人と推定されています。同様に世界でも急増が予想されていて、糖尿病の患者数は、2000年では1億7000万人ですが、2030年には3億6600万人、約2倍に増えるのではないかと推定されています。

ではなぜ糖尿病だと困るのか、ということを中心に説明します。糖尿病というのは、持続する高血糖が血管を傷つけてしまうので、血管病とも言えます。血糖が高いだけですと、特に自覚症状はあまり出ないのですが、血管を傷つけてしまうために、細小血管症といって、糖尿病に特徴的な目の網膜がやられたり、腎臓がやられたり、神経がやられるといったものが出ます。あるいは、大きな血管では動脈硬化が進んで、脳梗塞等の脳血管障害、心筋梗塞といった冠動脈疾患、あるいは末梢の動脈が閉塞するといったことを起こしてしまいます。このようなことがあると、非常に生活の質が落ちてしまいますので、発症予防をしたり、早く見つけて治療を開始するといったことがとても大事です。

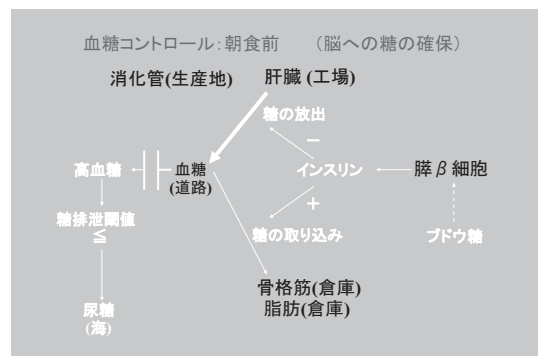
実際にどれくらいの人数の人が被害を被っているのかというと、若干データは古いですが、糖尿病の網膜症で失明してしまう人は、だいたい年間4000人くらい、腎症によって透析に至ってしまう

人が約1万人以上です。あとは、神経障害で、手足のしびれ、痛みが出たり、ASO といって足が腐ってしまうようなことによって、かなり生活の質、QOLが低下します。さらに、動脈硬化症として、心筋梗塞、脳梗塞は、一般人の3～5倍のリスクがあると言われています。このようなことがありますので、糖尿病の患者さんは一般のヒトに比べて、簡単に言うと寿命が短くなっています。男性で9.4歳、女性で13.5歳短いと言われていて、大雑把に言うと、だいたい10歳くらい長生きできないと考えられています。

それではどうして血糖値が上がるのかということについて、一緒に考えていきたいと思います。これは正常の状態の血糖コントロールを簡単に示したものです。血糖というのは血管内のブドウ糖濃度のことで、正常では、非常に狭い範囲でコントロールされています。血糖のコントロールで一番重要なのが、インスリンというホルモンで、生体内で唯一血糖を下げる方向に働きます。インスリンはブドウ糖の刺激によって、膵β細胞から分泌されます。身体の中には、糖をうまく利用するために、このインスリンの力が必要な組織が3つあります。インスリン標的組織と言いますが、肝臓と骨格筋と脂肪です。肝臓というのは、糖を作り出す工場みたいなところで、骨格筋や脂肪は糖を取り込むような倉庫のようなところ、血管はこれらをつなぐ道路みたいなものと考えられるとわかりやすいと思います。

これら3つの組織におけるインスリンの主な作用というのは、肝臓からの糖の放出を抑えるようにシグナルを送ることと、骨格筋や脂肪といったような倉庫には、糖の取り込みを高めるようにシグナルを送ることです。

健常の人で一晩絶食したときに、朝食前の血糖のコントロールがどうなっているのかを示した図がこれです。絶食している場合というのは、糖をどこかで作らないと脳にブドウ糖が行かなくなって意識が低下してしまうのですが、通常は肝臓が糖を作って放出して、血糖が下がりすぎないようにしています。一方で、倉庫の方にはほとんど取り込まないで、血管内の糖が下がりすぎないように維持して、脳への糖を確保しているというのが、朝食前、絶食時の状態です。



食事をするとどうなるのかというと、消化管、生産地のようなところからブドウ糖が血液に入ってきて、そのブドウ糖が膵β細胞を刺激してインスリンが出てきます。そうすると、消化管から糖が入ってきますので、インスリンは、肝臓からもうこれ以上糖を放出しなくても良いですよというシグナルを送り、さらにこの血糖を骨格筋や脂肪の方にどんどん取り込んで下さいというシグナルを送ります。このようにすることによって、糖の放出を抑えて、糖の取り込みを高めますので、血管内の糖は上昇しないで保たれるというのが、正常の食後の血糖の状態です。

少しまとめてみますが、インスリン標的組織について、まずおさらいします。体内には、インスリンの作用がないと、うまく糖を利用できない組織が3つあります。これは肝臓と、骨格筋と脂肪で、この3つのことをインスリンの標的組織と呼びます。インスリンの主な作用は、肝臓からの糖の放出を抑えること、及び骨格筋と脂肪への糖の取り込みを高めることにあります。

次にインスリンですが、インスリンは血糖を下げる方向に働く唯一のホルモンです。身体の血となり肉となりというのを、同化と言いますが、インスリンは、三大栄養素の糖、タンパク質、脂質の全ての同化を促進します。すなわち、摂食時の同化作用と、絶食しているときの異化作用、分解、消費といったものの代謝パターンの切り替えに最も重要なシグナルというのがインスリンです。実際には、肝臓といった工場からの出荷には、赤のシグナルを出して、骨格筋と脂肪組織といった倉庫への入荷に青のシグナルを送るといふふうに考えるとわかりやすいと思います。

糖尿病の成因ですが、それはこのインスリンのシグナルが故障していると考えるとわかりやすいです。1つはインスリンの分泌そのものが低下してしまう場合、もう1つはインスリン抵抗性と呼ばれるものです。インスリンの分泌低下というのは、膵β細胞の破壊などによって、インスリンの分泌が悪くなってしまうようなことを言います。一方、インスリンの抵抗性というのは、インスリン標的組織がインスリンに対して鈍い、あるいはインスリンがインスリン標的組織において効きにくいことを言います。

インスリン抵抗性について、もう一度述べます。細胞膜の受容体にインスリンが結合して100%の力で指令を送ります。指令が細胞内を伝わって、糖を取り込むということが、100%の効率で起こる、これを正常と考えてみて下さい。インスリン抵抗性の場合には、インスリンが100%の力で指令を送りますが、この過程がどこかおかしくなっているために、糖を取り込むところでは、20%しか行かない。100%の指令が20%しか伝わらない。インスリン標的組織においてインスリンが効きにくかったり、標的組織がインスリンに対して鈍い。これがインスリン抵抗性という状態です。

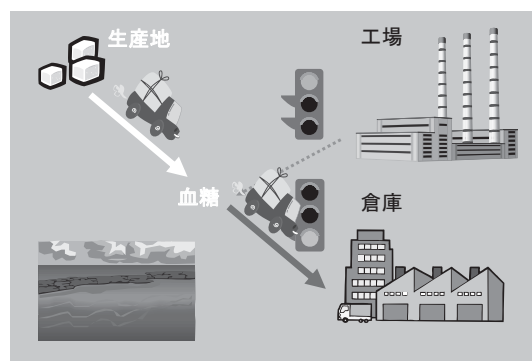
実際に糖尿病の場合には、1つの原因としてこのインスリン分泌が低下するという話をしましたが、そうするとインスリンが出ませんので、食後であっても肝臓からの糖の放出を抑えられませんし、骨格筋や脂肪への糖の取り込みを高めることができません。そうすると、肝臓から糖が放出されて、消化管からブドウ糖が入ってきますので、血管内には糖が余ったような状態になって、どんどん過剰な糖が溜まります。その結果が高血糖になって、この高血糖の値が一定の値、170~180を越えますと、尿から再吸収できなくなって尿糖として出てくるというのが、糖尿病のインスリン分泌低下の病態です。

インスリン抵抗性の場合も似ているのですが、この場合は膵β細胞からインスリンは出ているのですが、肝臓とか骨格筋、脂肪というところが、インスリンに対して鈍くなっています。インスリンが指令を送っても糖の放出は高いままで、糖の取り込みができない状態になって、結局血管内に糖が溜まって高血糖になってしまうというのが、インスリン抵抗性の状態です。

すなわち糖尿病の病態は、インスリンの分泌低下、あるいはインスリン抵抗性によって、うまく糖が流れなくなる。工場から出荷しすぎて、倉庫には入荷できない状態になって、過剰な糖が血管内、道路みたいなところに渋滞して、高血糖となる。その高血糖の値が非常に高くなると、尿糖として廃棄するということになります。

正常の空腹時には、肝臓の工場からはどんどん糖を出荷して下さいと、緑の信号がともっていて、倉庫に向けては、ブドウ糖をどんどん取り入れなくても良いですと、赤いシグナルが送られて、低血糖にならないように、道路のところに糖があるという状態になります。こういう状態では、道路はそれほど渋滞していない状態になります。

食事をして、消化管から糖が入ってくるような状況になると、インスリンが働いて、工場にはもう出さなくて良いですと、赤のシグナルを出して、倉庫のほうには取り入れて下さいと緑のシグナルを送ります。そうすると、生産地から入ってきた糖が倉庫のほうにうまく流れて、道路の上は渋滞していない。血糖が正常な状態になります。これを簡単にマンガで示します。



ところが糖尿病の状態では、工場から積み出すところに赤を出さなければならないのに、緑になっていますし、倉庫の方に緑を出さなければならないのに、赤のままになって、信号が故障したような状態になっています。そうすると、工場からはどんどん糖が積み出されるし、生産地からはどんどん糖が入ってくるけれど、倉庫には流れないので、道路がどんどん渋滞して高血糖になってしまう。その結果、あまりにも多くなってしまうと、

海に廃棄する以外にないということで、尿糖として出てくる。これが糖尿病の病態です。

今のパート1をまとめますと、インスリンは摂食時と絶食時のパターンの切り換えに最も重要なシグナルです。糖尿病はインスリン分泌低下あるいはインスリン抵抗性が原因であって、尿糖は結果です。糖尿病ではインスリン作用が不十分となって、必要ところで糖の利用や貯蔵がうまくできなくなって、余った糖が血管内に停滞します。

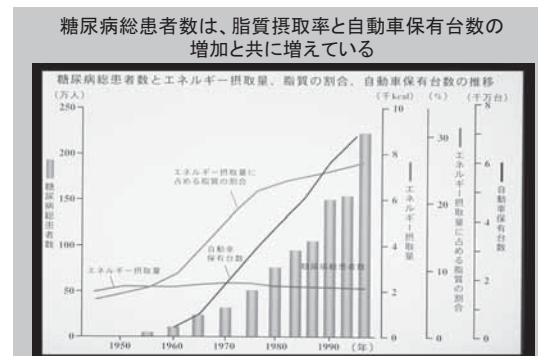
以上が1つ目のパートですが、2つ目として、2型糖尿病の成因、環境因子ということで、脂肪組織の炎症ということを中心に少しお話ししたいと思います。

<脂肪細胞の炎症という概念>

これからお話する2型糖尿病は、日本人の糖尿病の95%を占める生活習慣病の代表的な疾患です。その特徴としては、インスリン標的組織におけるインスリン抵抗性と膵β細胞からのインスリン分泌低下があります。おそらくこれらを既定しているような遺伝因子に、肥満や運動不足といった環境因子が作用して2型糖尿病を発症すると考えられています。

次に、2型糖尿病は多因子疾患の代表的なものなのですが、それに関して、少し簡単に説明したいと思います。病気の中には、先天性疾患のように遺伝子の影響がほぼ100%あるような病気というのが、1つあります。もう1つは外傷事故といったもの。これはもしかしたら、おっちょこちょいというようなことは、多少は遺伝子的にあるかも知れませんが、外傷というのは、環境因子が100%働いて起こる。環境因子が強いものと、遺伝子が強いというものがあるのですが、2型糖尿病のような多因子疾患と呼ばれるものは、このように遺伝因子と環境因子が、複雑に絡まって発症するという特徴があります。

少し糖尿病の患者さんの人数をみてみたいのですが、1950年から2000年になるにつれて、この赤い棒グラフが糖尿病の患者さんの数です。50年くらいの間に30倍以上患者さんが増えています。よく見ると、自動車の保有台数がこれと並行して増えているのがわかります。もう1つ、エネルギーの総摂取量はほとんど変わらないのですが、エネルギー摂取に占める脂質の割合が、糖尿病の患者さんの増加と同じように増加しているのがわかります。

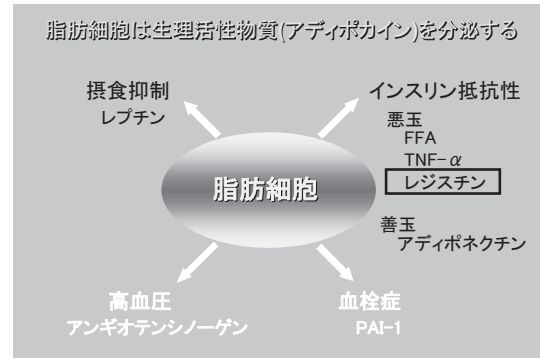


つまり、自動車を保有することによる運動不足や、高脂肪食といった欧米化したライフスタイルといった環境因子が、糖尿病患者数の増加と関係があると考えられます。おそらくこの50年くらいの間に、遺伝子がそう変わるというのは考えづらいので、この間の増加というはおそらく欧米化したライフスタイルによる環境因子によるものだろうと考えられています。

次に2型糖尿病の自然歴を示します。2型糖尿病は、最初、インスリン抵抗性が少し出てくると考えられています。インスリン分泌がこれを代償して、うまく打ち勝っているうちには、血糖がなかなか上がってきませんが、膵β細胞も疲れて、だんだんインスリン分泌が低下してくると、このインスリン抵抗性に打ち勝てず、食後血糖や空腹時血糖が上がってきます。すなわちインスリン抵抗性にインスリン分泌低下が加わって、2型糖尿病が発症したり、悪くなったりすると現在考えられています。

デフロンツォ先生というアメリカの有名な先生が提唱する「不吉な八重奏」は8つの組織が2型糖尿病を起こしているという考え方です（膵β細胞、膵α細胞、肝臓、消化管、脳、骨格筋、腎臓、脂肪組織）。従来、膵β細胞からのインスリン分泌低下や、肝臓での糖生産の増加、あるいは骨格筋の糖取り込みの低下、この3つが古典的な2型糖尿病の原因と言われていたのですが、近年それに加えて、脂肪組織や膵臓のα細胞、消化管といったものが2型糖尿病と関係があるということがわかってまいりました。

本日は、この脂肪組織に注目して話したいと思っています。脂肪細胞は、インスリン抵抗性の原因として、最近注目されています。実は生理活性物質、サイトカインといいますが、脂肪のことは、アディポーズといいますが、これを合わせて「アディポカイン」と呼ばれることもあるのですが、これを分泌しています。このアディポカインの中にはインスリン抵抗性に影響するものがあって、インスリン抵抗性を悪くする代表として、TNF- α とかレジスチンというものがあげられています。インスリン抵抗性を良くする善玉としては、アディポネクチンといったものがあげられています。後ほどお話しますこのレジスチンは、マウスでは、脂肪細胞から分泌されるのですが、ヒトではちょっと違うので、これは後で、もう一度詳しく説明したいと思います。



実際に脂肪細胞の質というのは、大きく分けると2つの状況があると考えられるとわかりやすいです。正常でやせている人は小型の脂肪細胞を持っています。この小型の脂肪細胞はたちが良くて、インスリン抵抗性を良くする善玉のアディポカインをいっぱい分泌していて、インスリン抵抗性を悪くする悪玉のアディポカインをあまり分泌していないということが言われています。ところが、肥満してどんどん大型の脂肪細胞になっていくと、たちが悪い細胞に変わってしまって、善玉のアディポカインを分泌しないで、悪玉のアディポカインばかりを分泌すると考えられています。すなわち主として正常の小型脂肪細胞は、善玉のアディポカインを分泌しますが、大型になってしまった脂肪細胞は悪玉のアディポカインを分泌するというのがわかってまいりました。

いうならば、正常で小型の脂肪細胞を持っている人は、インスリン抵抗性が低い。すなわちインスリン感受性があると言いますが、こういう人は、細いまま長生きできる可能性が高い。一方、肥大した大きな脂肪細胞を持っている人は、インスリン抵抗性が悪くなっているので、もしかしたら太く短い人生を送ってしまうかもしれないということになります。

これからは、先程脂肪組織の炎症のことを話すと言いましたが、炎症の人間側の担い手ということで、少し免疫に関する話をしてみたいと思います。1つはこのマクロファージです。マクロファージというのは、微生物や体内で不要になったものを食べて、片付けるようなお掃除係のような白血球の中の1つの細胞です。これが活性化されると、炎症性サイトカインというシグナルを出して、古典的活性化マクロファージ、M1マクロファージ、炎症性のマクロファージというものになります。このことはまた、ちょっと詳しく説明します。

皆さん、炎症とは、どういうものかという、例えばけがをしたときに、そこが腫んでしまったときのことを想像してもらえばいいのですが、赤くなって、熱を帯びて、浮腫が起きて腫れて、痛みも出る。これが炎症の4大兆候です。マクロファージは、これらの過程に関与すると考えられています。細菌を食べたマクロファージ、お掃除係ですが、サイトカインを分泌して、仲間を呼ぼうとします。そうすると血管が拡張し、血流が増え、透過性が増え、いろんな血液中の成分、ものを排除するのを手伝うような成分が流れ出たり、あるいは白血球がここからどんどん入ってくるために、赤くなったり、熱が出たり、水分によって腫れたり、白血球が出す炎症性物質によって痛みが出たりということが起こってきます。これらの過程の全てについて、このマクロファージがスタートさせていると考えられます。

最近と言いましても、もう2003年ですが、有名な医学雑誌「JCI」というのがありますが、これに肥満は実は脂肪組織の炎症であるという、非常にインパクトのある説が掲載されました。これは、マクロファージが脂肪組織にやってきて、細胞がやってくるようなことを浸潤するというのですが、浸潤してきて、悪玉サイトカインがインスリン抵抗性を引き起こすというような概念です。やせて

いるときには、おとなしくなっているのですが、少し太ってくると、脂肪細胞が MCP-1 といって、マクロファージを脂肪組織に呼び起こすようなサイトカインを分泌します。そうするとマクロファージが脂肪組織にやってくるのです。いっぱいマクロファージかやってきて、マクロファージから悪玉のサイトカインがどんどん出てきて、そういうのを受けると脂肪細胞からも悪玉のサイトカインが出てきて、インスリン抵抗性がどんどん起こるといふ説です。

「肥満マウスの脂肪組織にはマクロファージが浸潤する」と発表した論文があります。

さらにデータを見ます。横軸にマウスの体重をとって、縦軸にマクロファージの抗原のメッセージをとると、体重が重いほど、マクロファージのメッセージが多い。すなわち正に関連することがわかりました。また脂肪細胞のサイズを横軸にとり、マクロファージのマーカが陽性の細胞のパーセントを縦軸にとると、脂肪サイズが多いほどマクロファージマーカ陽性細胞も多くなる。すなわち正に関連することがわかりました。すなわち、マウスにおいて、脂肪量が多いほどマクロファージの浸潤が多いということが示されたわけです。

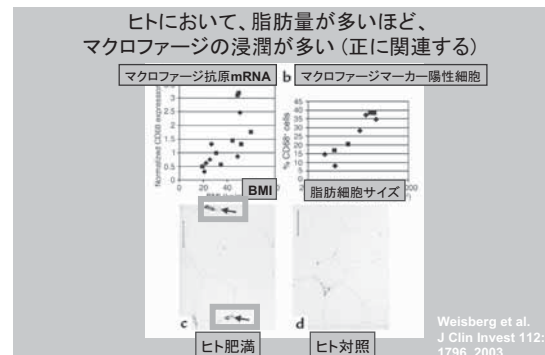
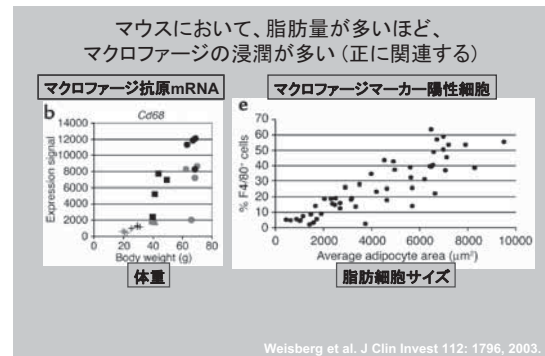
それでは、ヒトではどうかを見ます。対照ではやはりマクロファージは脂肪組織には来ていないのですが、肥満のヒトの脂肪組織を見ると、このように茶色のマクロファージがやってきているのが示されています。やはり、横軸に体重の指標の BMI をとり、縦軸にマクロファージの抗原メッセージをとると、正に関連する。脂肪細胞のサイズを横軸に、マクロファージのマーカ陽性細胞を縦軸にとるとやはり正に関連する。ヒトにおいてもマウスと同じように、脂肪量が多いほどマクロファージの浸潤が多いということがわかります。

ここまではマクロファージの話だったのですが、白血球の中には、マクロファージ以外にも炎症と関連して重要なリンパ球というのがあります。実はこのリンパ球も脂肪組織における炎症に関係があるのだという論文が、昨年の秋頃、「ネイチャー メディシン」という超一流誌の同じ号に3つ出ました。最近の話題なので、紹介したいと思います。

T細胞は CD4 とか CD8 というマーカを使って分類するのですが、最初に CD4 陽性細胞、CD4 というマーカがプラスの細胞についてお話ししたいと思います。CD4 が陽性の T 細胞というのは、全部で Th1、Th17、Treg、Th2 と 4 つあるのですが、本日はこの中から Th1 と Th2 と制御性 regulatory の reg をとって Treg、この 3 つについてちょっとだけ説明したいと思います。

まず CD4 陽性のヘルパー T 細胞というのは何をやっているのかというと、ヘルパーというくらいですから、お手伝いをしている細胞です。感染に対する防御反応のお手伝いをしている。マクロファージに対して CD4 陽性のヘルパー T 細胞はお手伝いをし、マクロファージが例えば細菌をどんどん食べるようにします。このマクロファージへの CD4 ヘルパー細胞の手伝い方というのが、実は 2 通りあります。これが Th1 と Th2 によって違う点を、お示します。

まず Th1 という細胞は、炎症を起こすお手伝いをします。炎症を悪くする方のお手伝いをしますので、マクロファージを M1 という炎症性のマクロファージに誘導します。一方、Th2 というヘルパー細胞は、炎症を抑えるようなお手伝いをしますので、M2 マクロファージという抗炎症性のサイトカインを分泌するマクロファージを誘導します。つまり、マクロファージはお手伝いによ



て2通りに分かれるわけです。Th1という炎症性のお手伝いで活性化されると、炎症性のM1というマクロファージになり、Th2という炎症を抑えるようなお手伝いをされると、抗炎症性のM2になるということがいえます。

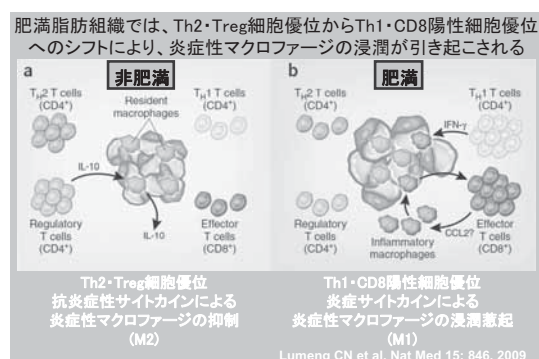
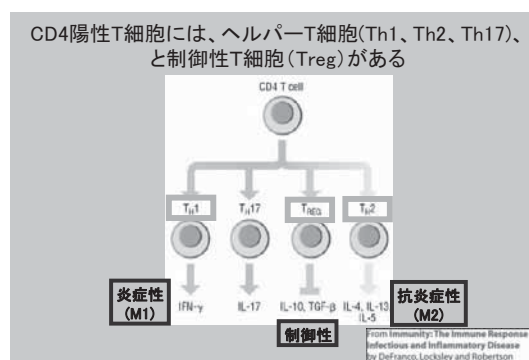
もう1つ、制御性T細胞Tregという事をお話ししましたが、これはどういうものかと言いますと、免疫反応を負のほうに制御するような細胞です。Tregというのはいわば免疫反応が行きすぎてひどい反応を起こしすぎないように、監視する先生みたいな役割のT細胞です。このような制御性T細胞による制御が起こりますと、炎症というのは抑えられる方向に働いて、M2のマクロファージが誘導されると考えると今日の話は理解しやすいと思います。

次にCD8陽性の細胞。これは細胞障害性のT細胞というのですが、これは、仕事人みたいな細胞で、実際に、ウイルスが感染しているような細胞にくっついて、直接この細胞を殺します。あるいは炎症性のM1のマクロファージを誘導するというような作用も同時に合せ持っています。これをまとめてマクロファージの側から見ますと、炎症性のお手伝いをするTh1や仕事人のCD8によって活性化された場合には、炎症性のM1といったマクロファージになりますが、炎症を抑えるようなお手伝いのTh2や、先生役のTregによって制御されると、炎症を抑える抗炎症性のM2というマクロファージになるというのが、マクロファージ誘導の原則です。

このようなことをおさえて、先程述べましたネチャーメディスンに出た論文のコメントが出たので、それを示したいと思います。肥満がなく炎症がないような状態では、Th2という炎症を抑えるようなお手伝いのヘルパーT細胞や先生役のTregといったものが優位になっているために、炎症性ではない、炎症を抑えるようなサイトカインによる炎症性マクロファージの抑制が起こって、M2優位の状態になっているだろうと考えられます。一方肥満になると、Th1という炎症を起こすようなヘルパーやCD8という仕事人が刺激することによって、この赤いM1マクロファージが誘導されて、脂肪組織にどんどん浸潤してくるだろうということが考えられます。すなわち、肥満の脂肪組織では、Th2やTreg細胞優位、抗炎症的な細胞優位から、Th1やCD8といった炎症のほうに傾く細胞優位にシフトすることによって、M1マクロファージという炎症性のマクロファージがどんどん浸潤してくるのではないかとというのがこの説です。

それでは、今、ヒトの側の炎症を起こす細胞について述べましたが、その原因となるヒトの外からきている物について、少しお話ししたいと思います。ヒトの外から来ている物というのは、腸内細菌です。ヒトの腸内細菌叢といいます。叢というのは「くさむら」の「むら」という字です。腸内の細菌がいろいろあって、くさむらようになっておなかの中にいるわけですが、これがだいたい500種類以上あると言われていて、乾燥した便の1gあたり1億入っているとされています。普通の体重の人だと、1.5kgこのような腸内細菌を持っている、すごい量を持っていると言われています。

通常、害がなく、むしろ良い働きもいっぱいしているのですが、この腸内細菌の組成が変わってきて、例えば有害菌が増えてきてしまうと、毒素のようなものを出します。これが血中に移行す



ると内臓に障害を起こして、いろんな疾患を起こす可能性があるのではないかとされています。細菌の毒素ということが出てきましたが、この1つが菌体の破片みたいなもの、内毒素、エンドトキシンです。エンドというのは、中という意味で、トキシンが毒素です。こういったものが血中に移行して、病気を起こすかも知れないというのが、可能性として考えられています。

ちょっとまとめます。例えば食生活や運動といった生活習慣が、腸内だけではなく口腔内にも細菌叢があるのですが、こういった体内の細菌叢を変化させて、菌体の破片、内毒素エンドトキシンというものの血中濃度に影響して身体に影響する可能性があるということが考えられるわけです。これが実際に起こっていきそうだとということが、最近になってわかってきました。その1つがこの代謝性エンドトキシン血症、メタボリックエンドトキセミアという概念です。

これを最初に提唱した論文を紹介します。正常に比べて、例えば高脂肪食などを食べると、2ないし3倍程度ほんのわずかにエンドトキシンの血中濃度が上がるということを、この論文では示しています。例えば実際に細菌が血液中に入って、この細菌の毒素によって敗血症とかショックを起こす時というのは、100倍くらい血中のエンドトキシン濃度が上がるとされています。それに比べるとごくわずか、血中のエンドトキシンが、例えば高脂肪食などで上がるということをこの論文は示しています。エンドトキシンがわずかに上昇したことが、肥満やインスリン抵抗性を起こすかもしれないというのが、この論文の説です。少し一緒に見ていきます。

まずマウスに高脂肪食を食べさせますと、いろんな細菌の種類が書いてありますが、少なくとも3種類の細菌が高脂肪食を取らせると減るといのがわかりました。また、同時に血中のエンドトキシンを測りますと、高脂肪食を食べさせますと、対照に比べて2ないし3倍くらい血中エンドトキシンが高くなることが示されています。

高脂肪食によって血中エンドトキシンは増えるのですが、以下の実験では外からエンドトキシンを皮下に注射して同じ程度の血中濃度になるようにして、どういう影響があるのかを合わせてみていきます。

その実験ですが、まずこれは、糖を負荷したときの血糖の変化を見ています。血糖のカーブですが、正常では、このような低いカーブですが、高脂肪食だとこのように血糖のカーブが上昇して、血糖値が上昇することがわかります。一方、エンドトキシンを投与したのが、この三角ですが、少し高脂肪食よりはゆるいのですが、正常に比べると血糖が上昇します。面積で見ると、高脂肪食がこれで、エンドトキシンがこのくらい、投与しない対照と比べて広く、高血糖が起こっていることがわかります。すなわちマウスにおいて、エンドトキシンを投与すると、高脂肪食と同様に高血糖を起こすことがわかるわけです。

次に同じ系で、血中インスリンがどうかというのを見ています。この系では、血中インスリンが高くなるというのはインスリン抵抗性が高くなるという意味です。それはインスリン抵抗性が高くなると、膵β細胞が頑張っ、インスリンをいっぱい分泌するからです。例えば高脂肪食を食べた場合には、対照に比べると血中インスリンが高くなっていますけれど、エンドトキシンを同じように投与した場合でも、血中インスリンが高くなるのが判明しました。すなわち、マウスにおいて

マウスにおいて、菌体内毒素”エンドトキシン”
投与は、肥満とインスリン抵抗性を起こす

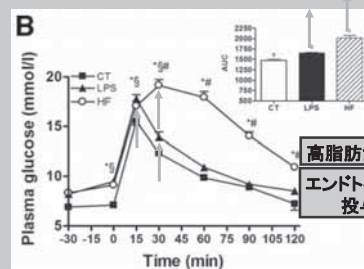
Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance

Patrice D. Cani,^{1,2} Jacques Amar,³ Miguel Angel Iglesias,¹ Marjorie Poggi,⁴ Claude Knauf,⁵ Delphine Bastelica,⁶ Audrey M. Neyrinck,⁷ Francesca Fava,⁸ Kieran M. Tuohy,⁹ Chantal Chabo,¹ Aurélie Waget,¹ Evlyne Delmée,² Bixiéc Cousin,¹ Thierry Sulpice,¹ Bernard Chamontin,² Jean Ferrérols,⁸ Jean-François Tanti,⁸ Glenn R. Gibson,⁹ Louis Castella,⁸ Nathalie M. Delzenne,⁸ Marie Christine Alessi,⁴ and Rémy Burcelin¹

“Metabolic Endotoxemia”
代謝性エンドトキシン血症: 正常 x 2-3倍
(細菌性: 正常では x~100倍)

Cani et al. Diabetes 56: 1761, 2007

マウスにおいて、エンドトキシン投与は
高脂肪食と同様に高血糖を起こす



Cani et al.
Diabetes
56: 1761,
2007

エンドトキシン投与は高脂肪食と同様に、インスリン抵抗性を起こすということが示されたわけです。

それではヒトの場合はどうかというのを、別のグループが証明しました。結果としては、ヒトにおいてエンドトキシンを投与したら、脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を起こすということです。このデータを見てみたいと思います。エンドトキシンを静注すると、24時間でインスリン抵抗性指数が上昇することがわかりました。ヒトにおいてエンドトキシンを投与するとインスリン抵抗性が起こる、マウスと同じようなことがヒトでも起こっているということがわかったといえます。このとき、実際に血中のサイトカインはどうなっているかというのを示します。エンドトキシンをここで注射すると血中 MCP-1 というサイトカインがこのように急激に上昇することがわかりました。この血中の MCP-1 というのは、さきほどちょっと触れましたが、脂肪組織にマクロファージを呼び込むようなサイトカインです。エンドトキシンを注射すると、血中 MCP-1 が上昇して、脂肪組織にマクロファージが呼び込まれるだろうということが想像できるわけです。

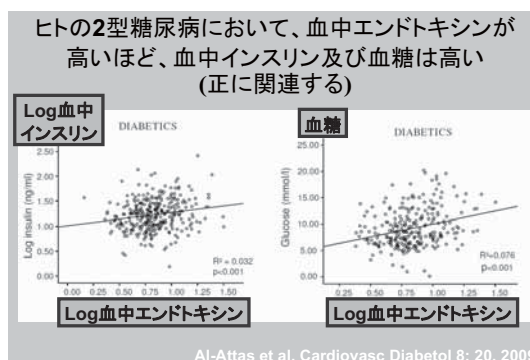
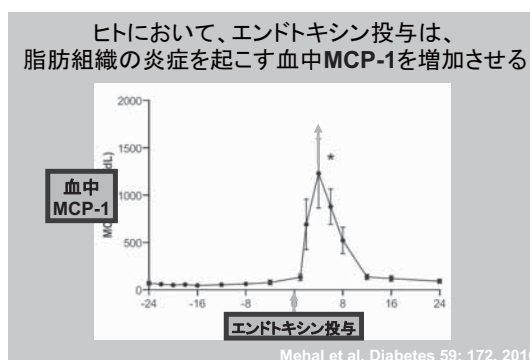
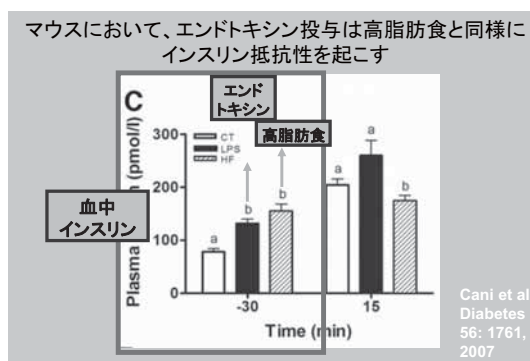
また、脂肪組織の MCP-1 のメッセージを見ると、エンドトキシンを投与すると、先ほどと同様に上昇することがわかりました。ここには MCP-1 しか示しません。マクロファージの抗原のメッセージやレジスチンなどのメッセージも、同様にエンドトキシンを投与すると、脂肪組織で増えていることが示されています。

それでは、ヒトの 2 型糖尿病において、血中エンドトキシンとインスリン抵抗性というのがどういう関係にあるのかを示した論文を、もう 1 つ紹介したいと思います。

これによると、血中のエンドトキシンの対数を横軸に取って、血中インスリンの対数を縦軸にとると、2 型糖尿病の患者さんにおいてエンドトキシンが高いほど血中インスリンが高い。これは先ほどと一緒に、インスリン抵抗性が高いという意味です。すなわちエンドトキシンとインスリン抵抗性は正に関連します。また、血中エンドトキシンを横軸にとり、血糖を縦軸にとると、やはりこれもエンドトキシンが高いほど、血糖が高いということが示されました。すなわち、ヒトの 2 型糖尿病において、血中エンドトキシンが高いほど血中インスリン及び血糖が高い、正に関連するということが示されたといえます。

以上のことを簡単にもう一度見ますと、生活習慣は体内細菌叢の変化を介して、おそらく血中エンドトキシンの量に影響してインスリン抵抗性にも影響する可能性が、このメタボリックエンドトキセミアという概念によって、提唱されたと考えることができます。

2 のパートを要約したいと思います。日本人の糖尿病の 95% を占める 2 型糖尿病は、生活習慣病の代表といえます。2 型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性を規定する遺伝因子に、肥満、運動不足などの環境因子が作用して発症すると考えられます。インスリン抵抗性の成因とし



ては、正常の小型脂肪細胞が肥満に伴って大型化し、悪玉アディポカインの分泌が増え、善玉の分泌が減ることが1つは考えられます。もう1つインスリン抵抗性の成因として、肥満に伴う脂肪組織における炎症といったものも考えられます。また食事などの生活習慣は、体内細菌叢・血中エンドトキシンの変化を介してインスリン抵抗性に影響する可能性も考えられます。

<レジスチンについて>

さて、それでは3つ目のパートですが、2型糖尿病の成因、遺伝因子ということで、私達が研究している、山田先生にも共同研究していただいているこのレジスチンについて述べたいと思います。まず、遺伝子のことをお話しします。お聞きになったことがあると思いますが、一塩基多型 single nucleotide polymorphism は、「スニップ」と訳しますが、個人間における遺伝子の配列、一塩基の違いのことを言います。DNA というのは30億塩基あるのですが、この中に300万から1000万カ所あると考えられています。スニップの中には遺伝子の働きの量的、あるいは質的な違いに影響するような機能的なものもあると考えられています。機能を有するようなスニップは、疾患のリスクや薬剤の効き方の違いといった、体質や外見などにも影響する可能性があり、疾患の発症予知やオーダーメイド医療の遺伝子マーカーとして大変期待されているわけです。

次に遺伝子の調節について説明したいと思います。これはDNA全体ですが、この中には蛋白をコードする領域と、この遺伝子の発現、産生の仕方を調節する転写調節領域というのがあります。コード領域にあるDNAの暗号がメッセージに転写、蛋白に翻訳されて、いろんな組織に出てくるわけです。このコード領域というのは、CDみたいなもので、ここに傷が付いていると、できてきた蛋白も機能がおかしくなっているかも知れない、この部分に変異があると蛋白の機能異常があるかも知れないということが1つ言えます。一方、この転写調節領域には、転写因子という蛋白や共役因子がどのように結合して、この遺伝子のDNAにコードされた領域がどのような量で、どのような時間に、どのような場所に適切に出るかということを調節しています。これはボリュームとか、バランスというイメージですが、そういう役割を担っている所です。このようなところの調子が悪くなると、たぶんこの量や時間や場所がむちゃくちゃになってしまうので、遺伝子の機能としてもうまくいかないだろうということが、想像つくわけです。このようにコード領域の変異や調節領域の変異といったものは、もしかしたら疾患や薬剤感受性の体質といったものに変化を及ぼす可能性があるかもしれません。

一方、GWAS、Genome Wide Association Study といって、たまに新聞に出ているかも知れませんが、こういったことが2007年くらいから盛んに行われるようになりました。これは遺伝子全域に渡って、代表的な何十万というスニップを選び、何千人とか、何万人という単位で、糖尿病の人とそうでない人とを比べて、糖尿病の人に多そうなスニップを探すという手法です。GWASの結果でてきた2型糖尿病のリスクを高めると言われているスニップは、高めると言っても、1.1倍から1.2倍というのが平均で、一番高いものでも、せいぜい1.4倍しか高めないとわかりました。おそらく、これを続けていても、本当にヒトの2型糖尿病の遺伝素因を全部説明できるか、解明できるかということ、はなはだ疑問だということが、正直な感想なわけです。

今までわかったスニップを全部ひっくるめても、おそらく2型糖尿病の遺伝素因のせいぜい5%から10%までしか説明できないだろうと言われています。それを補完するような意味で、2型糖尿病の原因ではないかという遺伝子に絞って、一本釣りのような形で、詳しく解析する、候補遺伝子解析があります。こういったことも、今までやっていましたが、さらに今後必要ではないかと考えています。

私達は、従来このレジスチンに注目して研究してきましたので、このことについてこれから述べたいと思います。マウスにおいて、レジスチンは脂肪細胞から分泌されインスリン作用に拮抗するサイトカインであることは2001年のNatureに発表されました。レジスチンの名前の由来は、resistance to insulin インスリンに対する抵抗ということから来ています。この論文の説を簡

単に説明します。

まず先程から出ている小型の正常の小さな脂肪細胞が、肥満に伴い大きな脂肪細胞になると、マウスではレジスチンの分泌が高まります。そうすると、レジスチンはインスリンの作用を抑えますから、インスリンの標的組織に作用して、全身のインスリン抵抗性を起こす。マウスにおいて、レジスチン分泌は、肥満に伴い上昇して、全身のインスリン抵抗性を起こすというのが、この論文の説です。

同じグループは、この後に、レジスチンを肝臓で発現させたマウスを作って、血中のレジスチンを高めると、血中のレジスチンが高まり、インスリン抵抗性が悪化して、血糖値も上昇することを示しました。すなわちレジスチンをたくさん産生するようなマウスは、血中レジスチンが上昇して、インスリン抵抗性が悪くなって、血糖も上昇することがわかりました。

一方、レジスチンを欠損させたマウスでは、このように血糖が低下するというのも同じグループが示しました。すなわち、レジスチンはマウスにおいては、脂肪細胞から分泌されて、インスリンの作用を抑えて、全身のインスリン抵抗性を起こすということがわかりました。

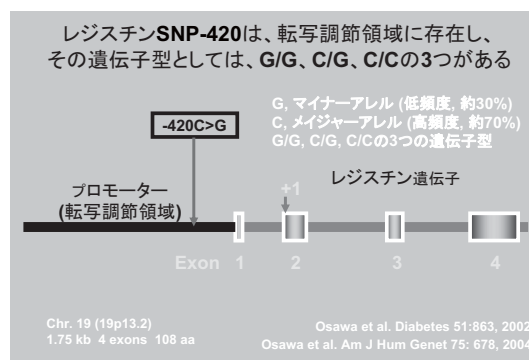
一方、ヒトのことを調べたグループもいます。驚いたことに、マウスとは違って、脂肪組織ではほとんど出ていませんが、血液を作る骨髄で非常に高く産生されていることがわかりました。同じグループがもっと詳しく見て、特にマクロファージで高いということを示しました。

すなわちマウスにおいてレジスチンは脂肪細胞から分泌され、インスリン抵抗性を引き起こすような悪玉のサイトカインです。ヒトにおいては、主に、マクロファージのもととなる単球やマクロファージから分泌されて、病態生理学的な意義は不明な状態であったわけです。そこで私達は、ヒトの2型糖尿病の候補遺伝子として、レジスチンに着目して、研究を進めました。

今回は、そのデータについて、3つに分けて示したいと思います。1つ目が2型糖尿病の感受性遺伝子、リスクを決める遺伝子という意味ですが、レジスチンスニップ-420の同定、2つ目が一般住民におけるレジスチンスニップ-420と血中濃度の意義、3つ目が2型糖尿病における血中レジスチンとメタボリックシンドローム因子、動脈硬化との関係です。

1つ目の2型糖尿病の原因遺伝子としてのレジスチンスニップ-420を発見した経緯を述べたいと思います。これはレジスチンの遺伝子を示したものです。レジスチンの遺伝子は、ここにコードされているのですが、このプロモーター領域とか、転写調節領域に今日お話しするスニップ-420というものが存在しています。この領域は遺伝子がどのくらい産生されるかというのを調整している領域と考えていただきたいと思います。スニップの-420というのは、CかGのどちらかを取ります。Cのことを一般住民でみると頻度が高いものですから、メジャーアレルと呼んで、Gのことを頻度が低いのでマイナーアレルと言います。遺伝子型というのは、染色体が2本ありますので、CとGの組み合わせを見ると、CCかCGかGGの3通りがあります。

実際に2型糖尿病の患者さんと対照でこのスニップ-420の遺伝子型を調べた結果を示します。これはGGというのをCCというのと比べた場合に、何倍2型糖尿病のリスクが高くなるかというのを示したものです。GG型を持った場合、CC型を持った場合に比べると、1.81倍2型糖尿病のリス



レジスチンSNP-420 G/G型では、2型糖尿病リスクが高い

2型糖尿病		対照	2型糖尿病リスク(倍)			
			χ^2	P	OR	
CC, メイジャーアレルホモ	GG, マイナーアレルホモ	CG, ヘテロ				
CC	216	247	GG vs CC	8.38	0.004	1.81
CG	254	269	CG vs CC	0.36	0.548	1.08
GG	76	48	GG vs CC+CG	8.18	0.004	1.74
計	546	564				

Osawa et al. Am J Hum Genet 75: 678, 2004

クが高いということがわかったわけです。ところが、Gが1つのCGとCCと比べてもリスクはあまり変わらないということが、同時にわかりました。すなわち、レジスチンスニップ-420のGG型では、2型糖尿病のリスクが高いことがわかったのです。

では、どうしてGを持っていると2型糖尿病のリスクが高いのかということ、山田先生に実験していただいたのですが、リスクが変わらないCの場合は、転写因子の1つSp1/3というのが、結合できないことがわかりました。転写因子が結合できないので、レジスチン遺伝子を産生する転写は高まらないということが明らかになりました。一方、Gとあって、2型糖尿病のリスクを高めるものを持っていると、この転写因子が結合して、レジスチンの遺伝子の転写を高めるとということがわかりました。そうすると、おそらくレジスチンの単球でのメッセンジャーも高まって、血中濃度も上がって、2型糖尿病のリスクをあげていくのではないかとというのが、想像つくわけです。実際に単球でのレジスチンのメッセージを示します。健康人23名について、スニップ-420のCC、CG、GG型で比較します。2型糖尿病のリスクの低いCCではもっともレジスチンのメッセージが低く、リスクの高いGGでもっとも高くなっていました。CGではこれらの中間でした。すなわち、単球レジスチン mRNA はCC、CG、GGの順に高いことがわかりました。

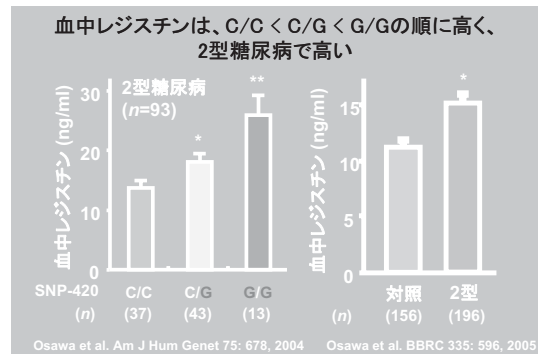
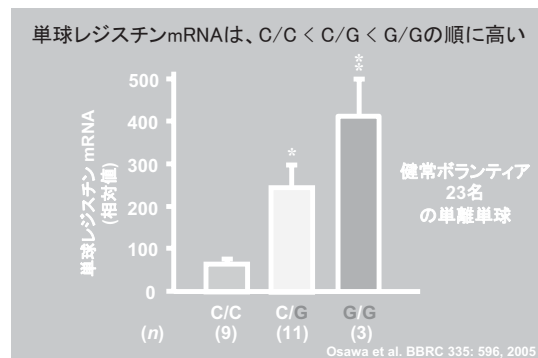
次に、血中濃度を2型糖尿病93名で見ますと、2型糖尿病リスクの低いCCでは、このようにレジスチンは低目ですが、リスクの高いGG型ではレジスチン濃度が高いことがわかりました。CG型では、このように中間であることがわかりました。これは単球でのレジスチンでのメッセージと全く同じような順番になっていることに気づくことと思います。

一方、このスニップの型を分けずに、対照と2型糖尿病を平均で比べてみると、対照に比べて2型糖尿病の人では、血中レジスチンが高いということも同時にわかりました。すなわち血中レジスチンは、単球での mRNA と同じように、CC型、CG、GGの順に高くなっていて、かつ、2型糖尿病を持っていると高いということがわかりました。

ここまでを要約しますと、レジスチンスニップ-420のGG型というのは2型糖尿病のリスクを高めることがわかりました。転写因子のSp1/3がスニップ-420にGを有するような場合に特異的にくっついて、レジスチンの転写活性を高めることもわかりました。単球、レジスチンのメッセージは、CC、CG、GGの順に高く、血中レジスチンも同じようにCC、CG、GGの順に高いことを示しました。さらに、血中レジスチンは2型糖尿病で高いということも、示しました。

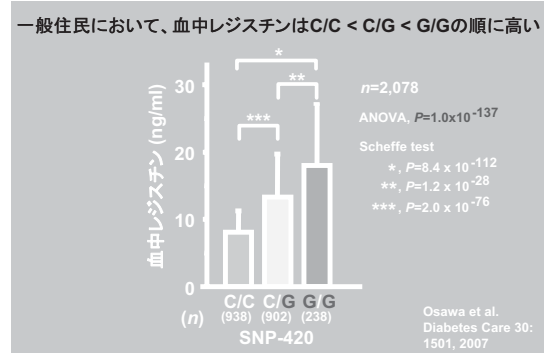
ここまでまとめますと、スニップ-420が2型糖尿病のリスクが低いCの場合には、転写因子のSpが結合せずに、レジスチンの遺伝子の転写の活性は低く抑えられていると考えられます。一方リスクの高いGでは、Sp転写因子がここに結合して、レジスチン遺伝子の転写活動を高めて、単球でのメッセージも高まり、血中でのレジスチン濃度も高まって、おそらくインスリン抵抗性を悪くして、2型糖尿病を起こすだろうということが想定されたわけです。

この研究内容は、ちょっと前で2004年なのですが、朝日新聞の全国版の夕刊の第1面に糖尿病の発症率を上げる変異発見として掲載されました。こんな大きな記事になるとは思っても見なかったのですが、びっくりすることにここに掲載されて、記者会見というものを生まれて初めて経験しま



した。その年の年末の科学欄で、やはり朝日新聞に、青いバラが今年の花で、レジスチンの成果が今年の遺伝子ということで、紹介されました。

続きまして、一般住民におけるレジスチンスニップ-420と、血中レジスチン濃度の関係について、少し一緒に見ていきたいと思います。これは愛媛県のある町で、2078名について、血中レジスチンとスニップ-420の型を調べた結果です。スニップ-420のCC型、CG型、GG型と3つに分けて、血中レジスチンを見ると、一般住民2000人くらいを見ても、CCで最も低く、GGで最も高く、CGはその中間であるということが証明できました。すなわち一般住民においても、血中レジスチンは、CC、CG、GGの順に高いことが明らかになりました。



一般住民の人達を、血中レジスチンの濃度の低いものから高いものまでで、約500人ずつ4つのグループに分けました。1が一番血中率が低いグループで、4が一番高いグループです。インスリンの抵抗性を見ると、血中レジスチンの濃度が高いグループほど、インスリン抵抗性が高くなっていることがわかりました。すなわち、一般住民において、血中レジスチンが高いほど、インスリン抵抗性が高い、この2つは正に関連することがわかりました。

そうこうしているうちに2009年に、JCIという、かなりインパクトが強い雑誌に、レジスチンを発現したグループが、また驚くべき論文を発表をしました。マウス自身が持っているレジスチンを欠損させて、その代わりヒトのレジスチンをマウスのマクロファージに出させるようなマウスをこしらえました。彼らはこれを「ヒト化レジスチンマウス」と呼んだのです。このヒト化レジスチンマウスでは、高脂肪食を食べさせますと、脂肪組織に何と、マクロファージがどんどんやってくるということがわかりました。同時に、このように血糖も上昇することがわかりました。すなわち、マウスのレジスチンがなくて、ヒトのレジスチンをマウスのマクロファージに発現させたヒト化レジスチンマウスを高脂肪食で飼育すると、マクロファージが脂肪組織に浸潤して、インスリン抵抗性と高血糖を起こすということが、本当に身体の中で起こることが初めて証明されたわけです。

ここまでを要約したいと思います。一般住民において血中レジスチンは、スニップ-420の遺伝子が、CC、CG、GGの順に高いことがわかりました。また、一般住民において、血中レジスチンが高いほど、インスリン抵抗性が高いこともわかりました。また、マウスのレジスチンを欠損して、ヒトのレジスチンをマクロファージに発現させたヒト化レジスチンマウスでは、マクロファージが脂肪組織に浸潤して、インスリン抵抗性と高血糖を起こすということもわかりました。

では、3つ目、2型糖尿病における血中レジスチンと、メタボリックシンドローム因子、動脈硬化との関係について、話を進めたいと思います。皆さんご存じだと思いますが、メタボリックシンドロームの因子というのは、肥満というか、今はおへそのまわりの周囲のウエストが太い、あるいは善玉コレステロールのHDLが低い、中性脂肪が高い、血圧が高い、といったものです。肥満を有すると、血中レジスチンは高くなり、HDLが低いヒトでも、やはり高くなり、中性脂肪が高い2型糖尿病でも高くなり、高血圧を有する2型糖尿病でもやはり高い。すなわち、血中レジスチンはメタボリックシンドロームの因子、肥満、低HDL、高血圧を有する2型糖尿病で高いことがわかりました。

次に、今申しましたメタボリックシンドロームの因子の数を、0、1、2、3、4と、持っているヒト達で分けて、血中レジスチン濃度を見ました。そうすると、メタボリックシンドロームの因子の数が多いほど、血中レジスチンも高くなっているということがわかったわけです。

次に動脈硬化性疾患、脳梗塞とか、心筋梗塞、狭心症や、慢性閉塞性動脈閉塞といったものです

が、そういうものを持った2型糖尿病のヒトがどうかと見ると、やはり血中レジスチンは、動脈硬化性疾患がない人に比べると高いことがわかりました。すなわち、血中レジスチンはメタボリックシンドロームの最終合併症とも言われる動脈硬化性疾患を有する2型糖尿病で高いということがわかったわけです。

そこで、九州大学の久山町研究室の清原教授らと共同研究をしていただきました。久山町研究というのは、かなり有名なので皆さんもご存知かと思いますが、世界で最も精度の高い疫学研究を目指して行われている、非常に有名な研究です。久山町は福岡市の郊外にありますが、その全住民を対象として、40歳以上に検診を行って、検診の実施率は80%。何と驚くことに亡くなった場合に、剖検、解剖する率が80%ということで、脳血管障害の疫学研究では、特に世界に高く評価されている研究です。

この久山町研究室と一緒に研究をしていただいて、2002年のこれは断面調査ですが、約3200名の久山町の40歳以上の人を見ました。心血管病を虚血性心疾患、脳梗塞、出血性脳卒中と定義します。正常に比べて、心血管病を持っているヒトは、血中レジスチン濃度が高いことが明らかになりました。また次に、この心血管障害を虚血性心疾患と出血性脳卒中と脳梗塞に分けると、脳梗塞において特にこの血中レジスチンが高いということが明らかになりました。

次に血中レジスチン濃度が低いところから高いところまでを、630人程度で5つのグループに分けて、脳梗塞に対するリスクがどれくらい高まるかを見ました。脳梗塞のリスクが一番低いグループを1とすると、血中レジスチンが高いグループに行くに従って、高いものでは3.7とか、3.6と上がっていくことがわかりました。すなわち、脳梗塞のリスクは血中レジスチンと共に増加することが、久山町研究によって、明らかになりました。

この点を要約します。2型糖尿病において、血中レジスチンは、メタボリックシンドロームの因子、肥満、低HDL、高TG、高血圧を有すると高いことがわかりました。2型糖尿病において、血中レジスチンはメタボリックシンドロームの因子の数が多いほど高くなることもわかりました。さらに、2型糖尿病において、血中レジスチンはメタボリックシンドロームの最終合併症である動脈硬化性疾患を有するヒトで高く、特に久山町研究で明らかになったのが、脳梗塞を有すると高いということです。

ここで、3つ目のパートの要約をまとめて述べたいと思います。転写因子のSpはスニップ-420のGを特異的に認識して結合して、レジスチンの転写の活性を増強させ、単球でのメッセージや血中濃度を上昇させ、2型糖尿病のリスクを高めました。また、一般住民において、血中レジスチンはスニップ-420の遺伝子型がCC、CG、GGの順に高く、インスリン抵抗性と正に関連しました。血中レジスチンは2型糖尿病におけるメタボリックシンドロームの因子、及び動脈硬化、特に脳梗塞と正に関連することが明らかとなりました。

このようにヒトにおきましては、血中レジスチンはスニップ-420によって強く規定されていると考えられます。特に2型糖尿病のリスクを高めるGG型を持っている場合には、転写因子Spが結合し、レジスチンの単球のメッセージを高め、血中レジスチンを上昇させ、インスリン抵抗性をおそらく介して、2型糖尿病のリスクを上げるだろうというお話をしました。同時に血中レジスチンが高くなると、インスリン抵抗性を介して、おそらく、メタボリックシンドロームや動脈硬化といったもののリスクも同時に高めるであろう、ということが考えられるわけです。

このように2型糖尿病の原因遺伝子を発見していくことには、大きな2つの意味があります。1つは集団において、ハイリスク群を見つけて生活習慣を改善することによって、2型糖尿病の発症を予防することです。例えばGG型のヒトを一般住民から見つけて、食事や運動をさせることによって、糖尿病の発症を予防することができるかも知れません。また患者さんにこのような遺伝子検査をすることによって、薬の適切な種類や量を定めるオーダーメイド医療が可能になる可能性があります。このオーダーメイド医療の中にはスニップに特異的に作用するような新たな薬剤の開発

も期待されています。本日お話ししましたレジスチンスニップ-420は、レジスチンの転写活性にも影響しますし、血中濃度にも影響するので、スニップに特異的に作用するような新たな薬剤の開発の標的にもなるのではないかと、期待しています。

次の課題として、私達が考えていることについて述べたいと思います。統計的に計算すると、血中レジスチンの変動の26%はスニップ-420で説明できるのですが、それ以外の部分がなぜ変動するのかは説明できません。スニップ-420以外のどのような遺伝子とか、環境因子によって血中レジスチンが制御されているのかが、今後の課題であると考えています。1つのヒントが、先程出てきているエンドトキシンです。

これはエンドトキシンを注射したヒトの場合ですが、そうすると、血中レジスチンがかなりの勢いで上がることがわかりました。

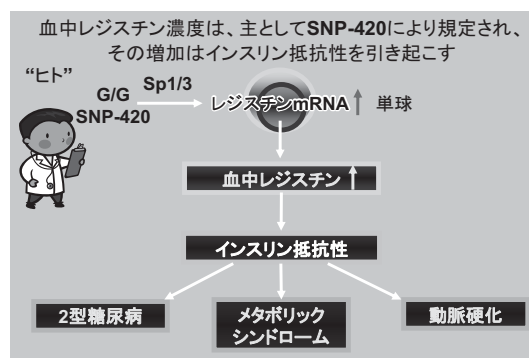
また、ヒトの女性において、歯周病とレジスチンの関係を示します。血中レジスチン濃度を2.5ng/mlごとに区切って、0から2.5、2.5から5と2.5ずつ区切って、その濃度にいる人数を縦にプロットしたものです。対照ですと、やや左のここにピークがあり、歯周病を持ったヒトを見ると、このピークが右側にずれています。対照に比べて歯周病を持っていると血中レジスチンが高いということが考えられるわけです。

そのようなことを考えると、食生活や運動といった生活習慣は、口腔内や腸内など、体内細菌叢に影響して、血中エンドトキシンの濃度を変えることによって、レジスチンの濃度も変え、レジスチンの濃度が変わりますと、脂肪組織の炎症が変わり、インスリン抵抗性にも影響が起こるのではないかと。すなわち、生活習慣は体内細菌叢の変化を介して、血中エンドトキシンやレジスチン、インスリン抵抗性に影響する可能性があるということが考えられるわけです。

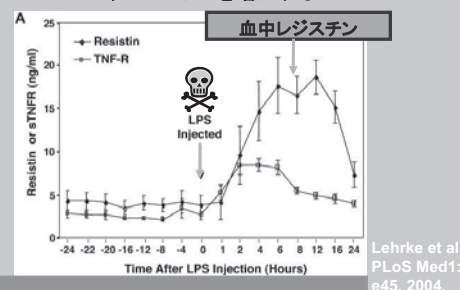
全体の要約を述べたいと思います。2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性を規定する遺伝因子に、肥満、運動不足等の環境因子が作用して発症すると考えられます。また、肥満では、脂肪組織に浸潤したマクロファージから、悪玉サイトカインが分泌され、インスリン抵抗性を引き起こされると考えられます。また食事などの生活習慣は、体内細菌叢・血中エンドトキシンの変化を介してインスリン抵抗性に影響する可能性があります。また、ヒトにおいてレジスチンは主として単球・マクロファージから分泌され、その血中濃度はスニップ-420に強く規定されることもわかりました。また、ヒトにおいて、レジスチンはおそらくインスリン抵抗性を介して、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、動脈硬化のリスクを高める可能性も考えられました。以上です。ご静聴ありがとうございました。

< 質疑応答 >

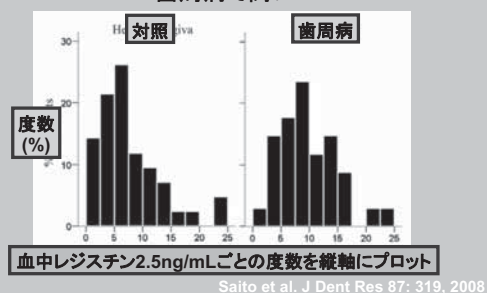
山田/大澤先生、どうもありがとうございました。質問とか、ありましたら、受け付けたいと思



ヒトにおいて、細菌の内毒素“エンドトキシン”(LPS)は、血中レジスチンを増加させる



ヒトの女性において、血中レジスチンは、歯周病で高い



ます。どんなことでも結構ですから、何かありましたら。

沖島／沖島と申します。今日は、大変有意義なデータをありがとうございました。

1つお聞きしたいのですが、今回レジスチンが単球から分泌されるということで、気になったことなのですが、最終的に脂肪組織に浸潤したマクロファージというのが、おそらく関わっているかと思いますが、それ以外にマクロファージは脳とか、肝臓とか、肺胞とかに定着するのですが、そういうところのマクロファージはそういう悪さをしているとお考えでしょうか。

大澤／どこの所のが悪さをしているのかは、正直な所、わからないと思いますけれども、糖尿病に関しては、今言われているのは、脂肪組織のマクロファージと、肝臓のクッパー細胞がマクロファージと似ていると思うのですが、そういったものがインスリン抵抗性に関しては、どうも悪さをしているのではないかとということがわかっています。それ以外の部分についても、多分いろんな事をしているのだと思いますが、今のところデータとして出てきているのは、脂肪組織と、肝臓だと思います。

沖島／はい。後、もう1つ、すみません。単球からマクロファージに分化をしていく段階で、レジスチンの分泌というのは、変わるのでしょうか。

大澤／他のグループからは確かマクロファージに分化していくときに、レジスチンのメッセージが増えるという論文が出ていたと思うのですが、私達が実際に単球を培養していた場合に、かえってレジスチンのメッセージが下がったりして、どうなるのかわかりません。どうも何かの条件で培養してしまうと、レジスチンのメッセージそのものは下がってしまいますが、条件がうまくいくと、マクロファージになったときの方が、高くなるのではないかと思います。そういう風に考えたほうが、実際に脂肪組織で炎症が起こってきて、そこにいっぱいマクロファージが来た状態で、レジスチンが余計出てきて、ますますインスリン抵抗性を悪くするというようなストーリーと話が合うと思います。おそらくマクロファージになっている方が、特に脂肪組織に行くような M1マクロファージみたいなものがレジスチンをたくさん出しているというのが、仮説ですね。それはなかなかまだ証明はできていません。

山田／他にどなたか。

そうしたら、ぼくがちょっと1つお願いしたいです。

肥満すると、そのインスリン抵抗性を惹起するということが、ある程度このレジスチンのことでも証明できると思うのですが、その太り方の違いがあるのかということですが、例えば、メタボリックシンドロームでも、内臓脂肪が多いと、メタボリックシンドロームが進む、あるいは引き起こしやすいと言われていたと思うのですが、その内臓脂肪、皮下脂肪のことと、今回のマクロファージの事というのは、どういうつながりがあるのか、ないのかということについては、どうでしょうか。大澤／正確に結論としてははっきり言うことはなかなか難しいと思うのですが、想像も少し入るとは思います。おそらく内臓脂肪組織と言われる方が一般的に悪いと言われていて、おそらく炎症なんかも、そちらの方が強く、肥満してくると起こると思います。皮下脂肪の方が比較的そういったことが少なく、むしろ最近では皮下脂肪組織はそんなに悪くないのではないかとされています。たとえば、インスリン抵抗性を良くするチアゾリジンという薬があるのですが、悪いと思われる内臓脂肪が減って、良いと思われる皮下脂肪が増える作用があります。そうするとインスリン抵抗性もそれに伴って良くなるので、おそらく内臓脂肪組織というのは悪くて、皮下脂肪組織はそんなに悪くないのではないかと、そんな風に考えればよいと思います。ただ、それを完全に証明するのは難しいのですが、おそらくそんな感じに落ち着くのではないかと考えています。

マクロファージの浸潤も内臓脂肪の方が悪くて、皮下脂肪の方が良いのではないかとすることは、想像がつくのですが、ちょっとその辺ははっきりどっちが決定的だということは、まだお答えできないのではないかと思います。

山田／それでは、僕がもう1つよろしいでしょうか。レジスチンの血中濃度が対象の人に比べて2

型糖尿病の人が高いとか、メタボリックシンドロームのリスクファクターが多くなればなるほど高いということは、この結果からわかると思いますが、例えば血中レジスチン濃度がいくらだと、絶対量としていくら以上だとそういうリスクが高いとか、そういうことはわかっているのですか。

大澤／よくカットオフ値みたいな話になるのですが、これはちょっとなかなか難しいと思います。遺伝子型でメッセージを比較すると、このようになんか段々になってしまっているのですが、血中濃度でもかなり、Gが1個増えると濃度が5くらい増えて、遺伝子型でかなり決まっています。もっといろいろ見てみると、同じGG型を持っているヒトでも、このくらい高いヒトからこのくらい低いヒトまで、結構レジスチン濃度がとる幅が広がっています。GG型では幅が広く、CC型では狭くなっていたりして、どれをカットオフ値にしているのか、今ひとつ難しいところがあります。それをどうカットオフに持って行って良いのかというのはわからないので、今のところ悩んでいます。ゆくゆくは例えばCC型だけ、CG型だけ、GG型だけで比べて、どういうふうになるかに行ったところを見ていかなければならないと思っています。ちょっと、血中濃度と遺伝子の関連があまりにも強いので、その辺の所がかえって解析しづらくなってしまっています。

山田／ということは、血中レジスチン濃度を臨床的に測るよりも、遺伝子型を決めたほうが、どちらかという早いということですか。

大澤／ちょっと難しい。たぶん、両方を組み合わせてやっていくのがよいかと思っています。遺伝子型がこのくらいで、血中濃度がこのくらいだといいたか、たぶん同じGG型というのを持っていても、すごく高くなってしまったり低いままのヒトもいるので、その辺のところのメカニズムを見つけた上で考えなければならぬと思っています。

そこがどうしてそうなっているのか、よくわからないのですが、そういう意味で、遺伝子型以外で決まっている要因を探したいと思っています。他の例えばスニップ-420以外の遺伝子とか、全然関係ない2型糖尿病の感受性遺伝子とか、そんなものが影響して血中レジスチンがいろいろコントロールされているとすると、この遺伝子型以外のものがいろいろ関与して血中濃度を決めているということになるので、今後見てみたいと思います。なかなかカットオフ値を決めるのはまだ難しいのではないかと考えています。

村松／村松と言います。非常に最先端の研究分野を学生のためにわかりやすくいろいろ紹介していただきました。どうもありがとうございます。2点ほどお伺いしたいと思います。

1つはエンドトキシンと血糖値あるいはインスリン抵抗性というスキータグラムがありましたが、あそこで決定係数がわずか7%しかありませんでした。レジスチンのほうは25か26でしたか。エンドトキシンはサンプルが多いので、統計的には有意義には出るのですが、決定係数が意外と低かったのは、どういうことが考えられるのでしょうか。

大澤／これは、確かに低いので、logをとって、これくらい低いので、どうなのでしょう。確かにPが低いからそういう可能性があると言っていますが、まだこれだけでは、確定的なことは言えないのではないかと思います。この論文で、僕もおかしいとは思ったのですが、非糖尿病でやっていると逆にこんなデータを出しています。ですから、確かに、この論文だけを取ると、ここが弱いと思います。話の内容としては、おそらくこれは正しいのではないかと考えていますが、これだけを取るとR2は大分低いので、相関係数が0.4を切ってしまう、弱い相関くらいになりますね。

もう1つ言えるのは、よく臨床的な相関を取るのですが、こういう全く違うもの同士の相関で0.6とか、0.5くらいだったら断面調査でやっているのを見ると、そんなに低い方でもないかも知れません。同じヒトで2回の検査をみたら、当然1近く行くのですが、断面のデータで違うものを2つ見ているという意味では、そうむやみに低いのではないかも知れません。ただ、糖尿病でこういうデータを出している一方で、非糖尿病で逆のデータが出ていたりしたので、そこは弱いかも知れません。糖尿病は、治療でも影響されていると思うのですが、その辺の調整はされていないと思います。そういったことがこれの問題点ではないかと思っています。

村松／現在、血中の高感度 CRP を少しかじっているのですが、先ほど炎症ということが出ましたので、先生のほうで CRP などは、測定されているのでしょうか。

大澤／そうですね。レジスチンの CRP は2000何例でやりましたが、あまり相関は高くないのですが、有意差は出ます。高感度 CRP と血中レジスチンは正に関連して、あとは HDL とは負に関連するというのがこの2000何例やったときにはわかりました。200人程度の人数では、全然出ないと思います。2000人くらいの人数にすると出てくるという程度のことだと思いますが、どうも疫学的なことは、200人くらいだと難しく、2000とか3000という数でやって、弱いながらも関連するというのを積み重ねていくという形を取らざるを得ないのかなと思いました。

小林／健康栄養学科4年生の小林です。今日はとても貴重なお話をありがとうございました。

今日のお話の中で、レジスチンと生活習慣病の関連が非常にたくさんあって勉強になりましたが、その中で、高脂肪食とか歯周病などいくつかリスクファクターが出てきたかと思いますが、そういった各要因、または遺伝要因も含めて、それぞれの要因ごとにレジスチンの上昇量の違いですとか、他の生活習慣病への影響力の違いなどは、あたりしのでしょうか。

大澤／まだ細かいところまで、個々のところは見切れていないのですが、1つ言えるのは、血中レジスチンが、このスニップでもものすごく強く規定されているということは、何度やっても明らかです。今ここで、変動26%をスニップで説明できるというのは、一見26%は少ないように見えますが、普通の連続的に続いている検査データ値というのがあります。そういうのを遺伝素因で説明しようとすると、たいがい1%未満です。26%というのは、本当に例外中の例外くらいに強くて、1つは遺伝子型でかなり血中濃度が強く決まっているというのが、僕らの感触です。

他に血中のレジスチン濃度そのものに関連があるのは、どちらが原因でどちらが結果かはわかりませんが、先ほど言った高感度 CRP と、低 HDL だと高くなって、クレアチニンが上がる、腎機能が低下するとやはり上がるのがわかっています。肥満になると上がりそうなもので、欧米などでは BMI が高いと上がるという説もあるのですが、僕らがやった2000人の一般住民では、BMI とか体重とかと、血中レジスチンとは関係がなかったですね。

それぞれのメタボリックシンドロームとか、いろんなものに対する何%くらいずつ説明できるかというのは計算していないのでわかりませんが、そんなに高い%ではないと思います。

小林／ありがとうございました。あともう1点、今のことに関連したことですが、遺伝の要因がもとにあって、その上で歯周病とか、高脂肪食を食べた際の影響が出る出ないということがあるのではないかと思います。そういった部分で、違いとか、出やすさはわかっているのでしょうか。

大澤／現時点では、まだわかっていないので、先ほど言っていました GG 型では、血中レジスチンが高いのですが、幅も広い、SD も大きいのです。血中レジスチン濃度が上がるようなポテンシャルを持っているのですが、例えば歯周病とか腸内細菌叢が生活習慣病で悪いものになったりすると、余計に上がりやすく幅が出るのではないかと、そういったことを考えています。これが CC 型ですと、多少生活習慣が悪くてもそんなに増えないのですが、GG 型だと、結構これが大きくなるのではないかと。感触としては、GG 型がものすごく高いヒトが、動脈硬化もすごく進みやすいという感触があるので、そういうことが遺伝素因として GG 型が持っていて、そこに腸内細菌層が悪くなったり歯周病が悪くなるのが加わると、余計悪くなるのではないかと想像しています。これから歯周病とかの関係とかを、だんだん細かく見ていきたいと思っていますが、実際には、研究はまだこれからやろうという所です。

山田／他にありませんか。よろしいですか。大澤先生は普段は糖尿病の患者さんを診察しておられる先生なのですが、最先端のことと、現場をつなぐというポリシーを持って研究をされているので健康栄養学科の学生さんには参考になったと思います。大澤先生、本日はどうもありがとうございました。