

図2 炎症性および抗炎症性サイトカイン

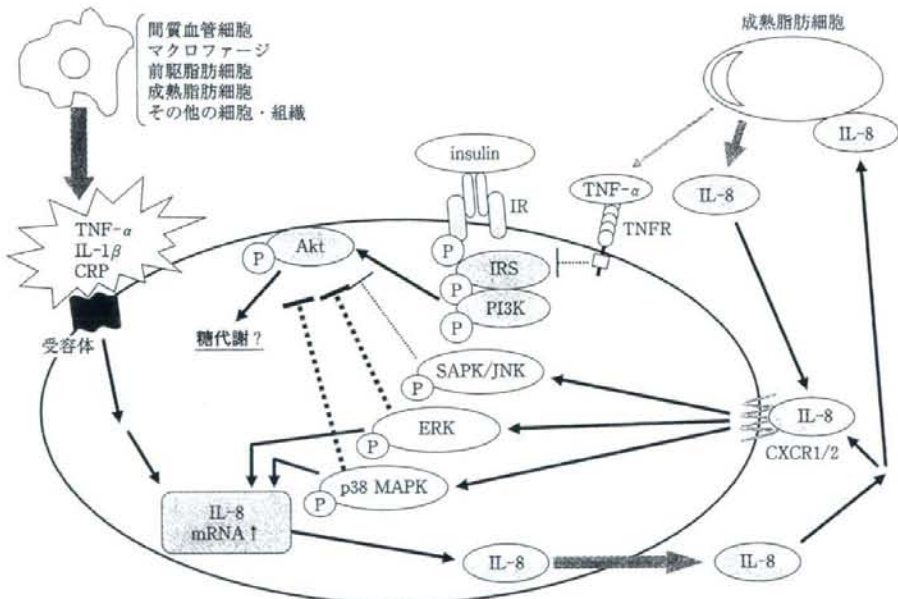


図3 ヒト脂肪細胞でのインスリン抵抗性におけるIL-8の作用
(文献⁸より引用)

て、PPAR- γ や、IL-10、更にはアディポネクチン、悪玉マクロファージに対して抑制的に働く specific な抗体などが必要であり、臨床的な効果ある治療法の確立が待たれる。

3. 膵 β 細胞の量的、機能的能力の保存と2型糖尿病

膵 β 細胞の量的な変化が糖尿病の病態を決定し、UKPDSによる結果が示すように(図5)いずれの治療でも血糖値が上昇し、これが膵 β 細胞の mass の減少によるものとされている¹¹。

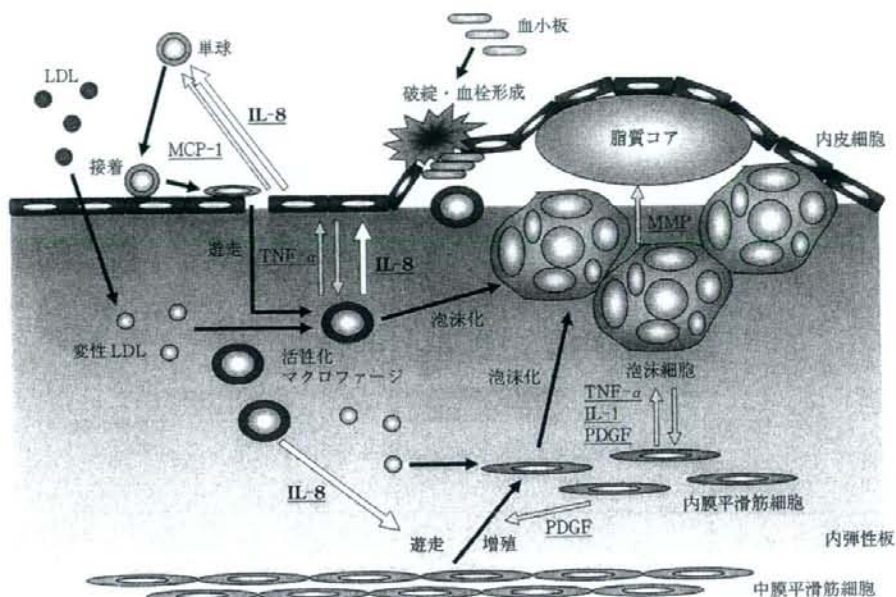


図4 動脈硬化病巣の形成・進展とIL-8

(文献¹⁰より引用)

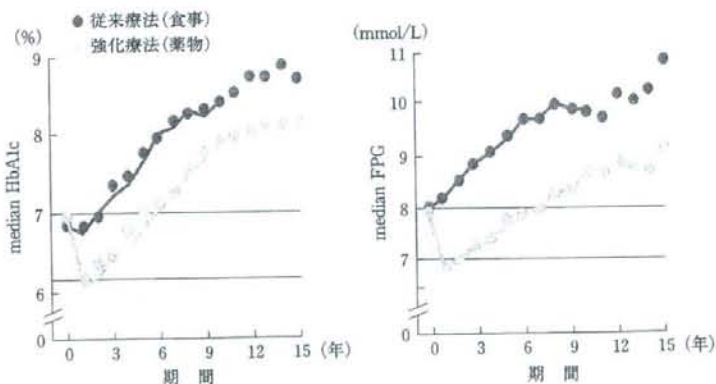


図5 長期治療期間での血糖コントロールの成績

(文献¹¹より引用)

この問題を解決するためには、減少するメカニズムを(薬剤が関係するののかも含め)明らかにすることが重要である。

最近、GLP-1が臨床試験に入り、また DPPIV も欧米では使用され始めている、GLP-1はイ

ンスリン産生を維持し、アポトーシスを抑制する作用を有していると考えられている¹²、更には、PPAR- γ も β 細胞の機能を維持しインスリン導入の時期を遅らせることができると報告されている、このような、臨床的な観察より

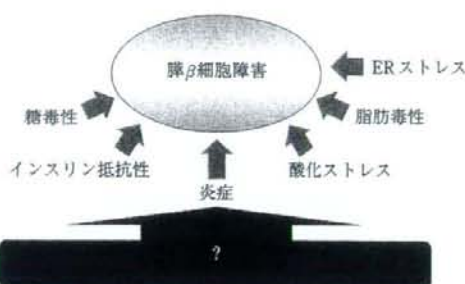


図6 膵β細胞に対する抑制機序—2型糖尿病におけるそのmassと機能の抑制—(文献¹³⁾より改変)

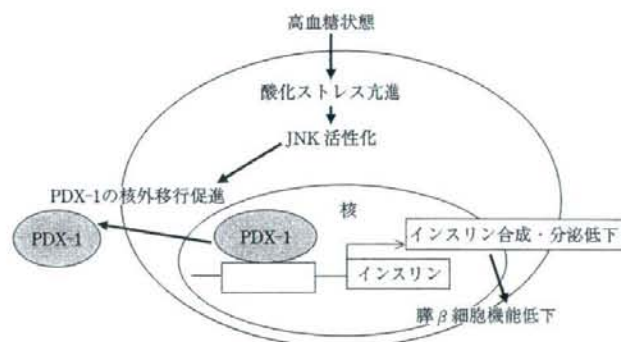


図7 JNK経路活性化による膵β細胞機能低下

膵β細胞の保護、アポトーシスの抑制にメリットがあるものと考え、この分野の明確な機序の解明が必要となる。現在のところ、図6に示すように、糖毒性、脂肪毒性、酸化ストレス、ERストレス、炎症、インスリン抵抗性などが影響を与える重要な機序と考えられている¹³⁾が、これらのメカニズムは完全には解明されていないが、酸化ストレスには高血糖・炎症のJNKを介するシグナル伝達(図7)や、脂肪毒性には過剰脂肪酸による脂質-糖質の代謝が関係していることも明らかとなっている¹⁴⁾。

これからは、このようなメカニズムに膵β細胞のアポトーシスに関する遺伝的素質の関係も含め、臨床的にどの機序が最も主たる原因であるかを明らかにする必要がある。また臨床的に簡便に膵β細胞のmassを計測できる方法が

開発されるとこの分野の研究が進歩することが考えられ、この方面の研究が望まれる。更に、GLP-1やチアゾリジン誘導体での膵アポトーシスに対する抑制に関する臨床的な研究はもとより、その機序の解決も望まれる。このような研究が特に2型糖尿病の成因および治療あるいは予防に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

4. 戦略研究と糖尿病対策

現在、糖尿病の最も大きな問題は糖尿病人口の増大とこれに対する取り組みである。予防医学的な要素が多く、かかりつけ医などによる保険医療の対象になることが少なく、多くの場合行政が中心となって、医師会、基幹病院、専門医などとの地域連携を整理する必要がある。更

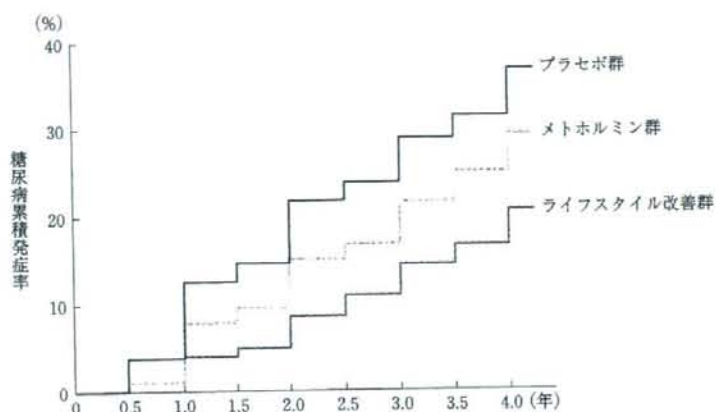


図8 DPPにおける糖尿病の累積発症率
糖尿病の発症率は各群間でいずれも有意($p < 0.001$)に異なる。

表1 IGTに対する生活習慣への介入の糖尿病発症抑制率と介入後の年間糖尿病発症率(文献¹⁰⁾より引用)

		介入内容 (運動)	介入内容 (食事)	体重目標	介入による 糖尿病発症 抑制率(%)	介入後の 年間糖尿病 発症率(%)	介入時 のBMI (kg/m^2)
日本	東京・虎の門 小坂樹徳, 2000	週 500 kcal 以上の運動	摂取エネルギーを制限	BMI が $22 \text{kg}/\text{m}^2$ 以下	69	0.8	24.0
Sweden	Malmö feasibility study Eriksson ら, 1991	身体活動を増加させるためのガイドダンス	摂取エネルギー, 糖質, 脂肪の制限	肥満者には減量	63	2.1	26.6
Finland	Finnish Diabetes Prevention Study Tuomilehto ら, 2001	毎日中等度の運動を 30 分以上	脂肪, 飽和脂肪酸の制限, 食物繊維の奨励	5% 以上の体重減少	58	2.9	31.3
USA	Diabetes Prevention Program Marrero M, 2001	1 週間に 150 分以上の運動	低カロリー, 低脂肪食の奨励	7% の体重減少	58	5.1	34.0
China	DaQing IGT and Diabetes Study Pan ら, 1997	毎日中等度の運動を 30 分以上	摂取エネルギー, 糖質, 脂肪の制限	BMI $25 \text{kg}/\text{m}^2$ 以上の者は BMI $23 \text{kg}/\text{m}^2$	39	11.4	28.6
日本	広島 伊藤千賀子, 2001	余暇の身体活動の増加	摂取総エネルギー量, 動物性脂質, ショ糖の過剰摂取の是正, 食物繊維の奨励		65	6.9	23.7
日本	JDPP 葛谷英嗣, 2004	週 700 kcal 以上の積極的な運動	食習慣の改善	7% 以上の減量	57	4.3	24.6

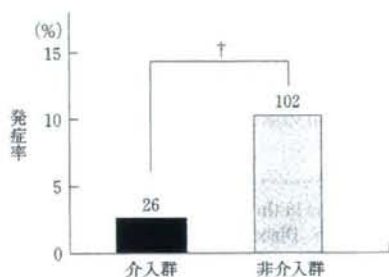


図9 富山-大山スタディでの3年間における糖尿病累積発症率

†介入群と非介入群で $p < 0.05$.

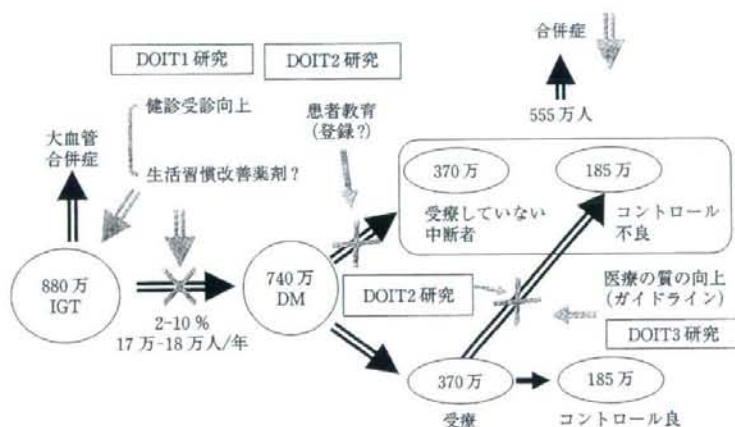


図10 糖尿病発症から合併症進展に対する対策

に一般住民への啓発運動や食育などの幼少からの学校教育、会社組織における産業医などによる健診やその後の指導が重要である。Diabetes Prevention Program (DPP) などの糖尿病の一次予防の大規模臨床研究では、生活習慣や薬物の介入により、境界型から糖尿病への進展を阻止できることが証明されている¹⁵⁾(図8)。表1に示すように、境界型糖尿病から糖尿病への進展を抑制するこれまでの研究では、60%程度の抑制率が種々の介入で可能であることが報告されている¹⁶⁾。著者らが富山市大山町にて行ったIGT患者に対する食事・運動療法による介入研究でも有意に糖尿病に発症を抑制したことを報告している(図9)¹⁷⁾。

このように、一次予防の研究は現在も糖尿病の戦略研究の第1課題にて行われており、介入として電話による保健師や栄養士による方法が行われている。戦略研究は厚生労働省が平成17年から開始したもので、大規模の前向き試験を3課題にわたって現在行っている。第2課題は著者が研究リーダーとして担当している‘かかりつけ医を対象とする受診中断を抑制のための介入研究’、更には第3課題として、‘糖尿病合併症進展を30%抑制する介入方法の研究’が行われている。これらは、その方法が明らかにされると、糖尿病患者の減少を諮る方法や合併症の減少を目的とする治療法を明らかにするものであり、その結果が厚生施策に用いら

れることにより、我が国における糖尿病対策の重要な柱となることが予想される。これらのターゲットとなるところは、図10に示すように、それぞれ異なり、これらの成果が現在の糖尿病

の予防・診療に対して更に新しい知識・方法を加えるものと思われる。この成功のためには療養指導士の活用や糖尿病対策推進会議の活発な活動も必要である。

■ 文 献

- 1) Kirchoff K, et al: Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia* 51: 597-601, 2008.
- 2) Omori S, et al: Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 57(3): 791-795, 2008.
- 3) Kang ES, et al: A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes* 57: 1043-1047, 2008.
- 4) Florez JC, et al: *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355(3): 241-250, 2006.
- 5) Boullu-Ciocca S, et al: Postnatal programming of glucocorticoid metabolism in rats modulates high-fat diet-induced regulation of visceral adipose tissue glucocorticoid exposure and sensitivity and adiponectin and proinflammatory adipokines gene expression in adulthood. *Diabetes* 57: 669-677, 2008.
- 6) Shoelson SE, et al: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116(7): 1793-1801, 2006.
- 7) Sugiyama E, et al: Interleukin 10 cooperates with interleukin 4 to suppress inflammatory cytokine production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 22(11): 2020-2026, 1995.
- 8) Temaru R, et al: High glucose enhances the gene expression of interleukin-8 in human endothelial cells, but not in smooth muscle cells: possible role of interleukin-8 in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 40(5): 610-613, 1997.
- 9) Kobashi C, et al: Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 97(12): 1245-1252, 2005.
- 10) Kibayashi E, et al: Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci(Lond)* 108(6): 515-521, 2005.
- 11) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352(9131): 837-853, 1998.
- 12) Li Y, et al: Glucagon-like-peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 278: 471-478, 2003.
- 13) Bonora E: Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(1): 74-83, 2008.
- 14) Kaneto H, et al: Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK inhibitory peptide. *Nat Med* 10: 1128-1132, 2004.
- 15) Knowler WC, et al: Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 54(4): 1150-1156, 2005.
- 16) 小坂樹徳: 糖尿病基礎研究の進歩—糖尿病の病因・発症機序—臨床疫学からみた2型糖尿病の成因. *日本臨牀* 60(増刊号7): 423-467, 2002.
- 17) 岩田 実ほか: 富山-大山Study; 短期間の生活習慣介入による糖尿病一次予防の試み. *糖尿病* 50(Suppl I): S-266, 2007.