

の抗体療法などが考えられるが、CCR2の阻害薬が最も現実的であると思われる。実際、CCR2の阻害薬を肥満マウスに投与することによって、インスリン抵抗性や脂肪肝が改善することが報告されている^{6,7)}。

しかしながら、最近では、MCP-1以外にも肥満で誘導されるケモカインがインスリン抵抗性の形成に貢献することが報告されており、MCP-1/CCR2経路の遮断だけでは治療として不十分である可能性がある⁸⁾。一方、ケモカイン受容体は、3量体Gタンパク共役型受容体(GPCR)であり、マクロファージなどの免疫担当細胞の膜表面のケモカイン受容体にケモカインが結合すると、class 1B phosphoinositide-3 kinase(PI3K)であるPI3K γ が活性化され、細胞の遊走が起きると考えられる⁹⁾(図2)。したがって、PI3K γ の活性化抑制がメタボリックシンドロームの治療として活用できる可能性がある。実際に、著者らはPI3K γ を欠損させると肥満マウスのインスリン抵抗性が改善することを見いだしている。また、他のグループから、動脈硬化モデルマウスにおいてPI3K γ を欠損させたり、PI3K γ 阻害薬を投与することなどにより、動脈硬化が抑制されることも報告されている¹⁰⁾。

ただし、これらの治療法の潜在的な問題点は、細菌感染などに対する免疫反応が障害されるなどの副作用が起こらないかどうかであるが、MCP-1やCCR2欠損マウスや、PI3K γ 欠損マウスでも、通常条件下で飼育していても易感染性とはならないようであり、阻害薬の活性を調節することによって、解決可能な問題であると考えられる。実際、PI3K γ 阻害薬は、抗アレルギー薬などとして開発が進んでいるという。ただし、PI3K γ 阻害薬の場合、構造が類似するPI3K α やPI3K β はインスリン作用を媒介する鍵分子であり、これらの活性に影響を与えないPI3K γ に対して特異性の高い阻害薬の開発が求められる。

3. 肥満状態における肝臓での小胞体ストレスとインスリン抵抗性

肥満はしばしば過食の結果として起きるが、摂食することによって、肝臓では吸収されたアミノ酸や摂食に反応して分泌されたインスリンの作用によってタンパク合成が亢進しそれが小胞体ストレス(ERストレス)を生じると考えられる。ERストレスは、JNKの活性化や酸化ストレスの惹起により、IRSタンパクのセリンリン酸化の増加などを介して、インスリンシグナルを障害し、インスリン抵抗性を惹起するといわれている。

Hotamisligilらは、肥満状態の肝臓においてERストレスが亢進しており、分子シャペロンの誘導やタンパク分解の促進によりERストレスを軽減させるXBP-1の誘導や分子シャペロンの投与により、インスリン抵抗性が改善することを示している^{11,12)}。一方、最近著者らは、肝臓におけるERストレスは、生理的な状態でも摂食による栄養素の吸収やインスリン刺激を契機とするタンパク合成負荷により惹起されていることを見いだした¹³⁾。更に、インスリンシグナル伝達分子であるclass 1A PI3Kの調節サブユニットp85がインスリン刺激によりXBP-1と結合し、p85-XBP-1複合体が核内に移行することによってシャペロンの発現が誘導され、ERストレスを軽減することを明らかにした^{13,14)}(図3)。肥満インスリン抵抗性状態では、過食のためにERストレスは亢進しているものの、インスリンシグナルの減弱のため、摂食時でもp85とXBP-1の結合が増加せず、シャペロンの誘導が起こらないため、ERストレスが更に亢進してインスリンシグナルが更に抑制されるという悪循環が生じている。一方、肥満モデルマウスの肝臓にp85を発現させると、XBP-1との結合が促進されてシャペロンの誘導が亢進し、耐糖能が改善する。

この経路を治療に応用する場合、p85を単純に過剰発現する方法は、リン酸化IRSタンパクに単量体として結合してPI3K活性を抑制するなどして、インスリン作用を抑制する可能性も

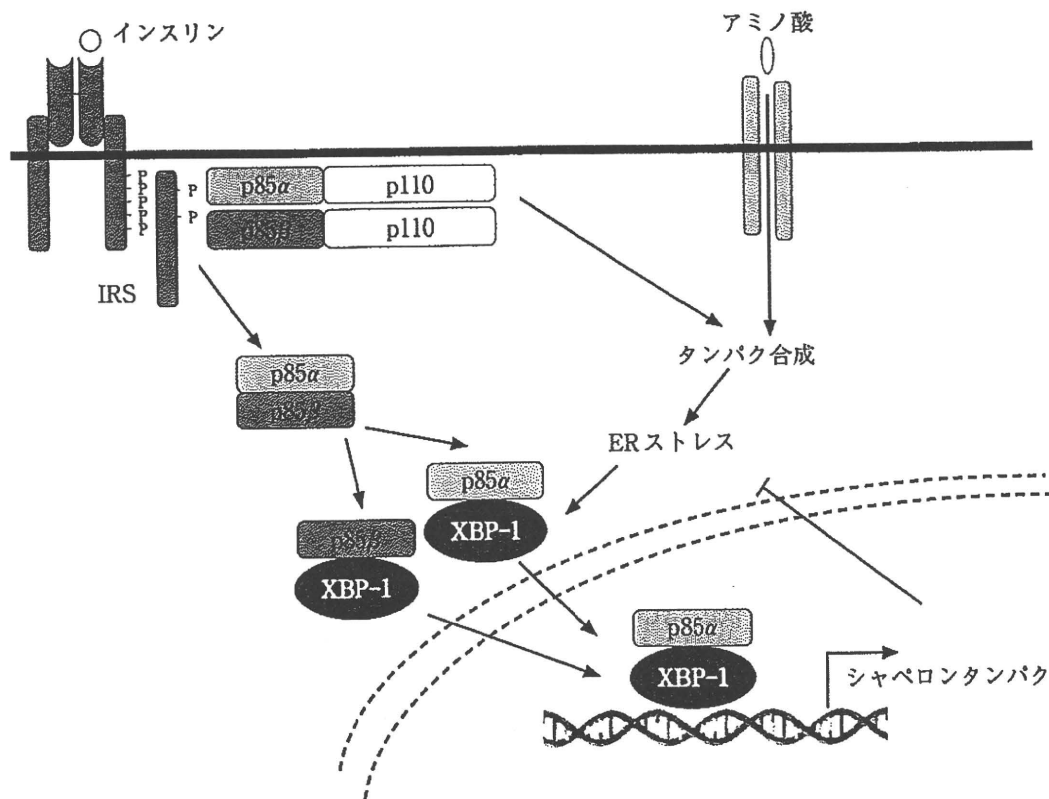


図3 摂食によるERストレスの惹起とインスリンシグナルによるその抑制のメカニズム

あることから、p85のXBP-1への結合モチーフのみをもつ小分子を利用することが考えられる。この分子の細胞内への吸収により、XBP-1と結合し核内移行を促して、シャペロン誘導を促進することによって、インスリン抵抗性を改善することが期待できる。また、XBP-1は視床下部でのレプチン感受性を亢進させることも知られており、肥満の改善・防止にも効果が期待できるかもしれない¹⁵⁾。

おわりに

現在、メタボリックシンドロームの病態に関

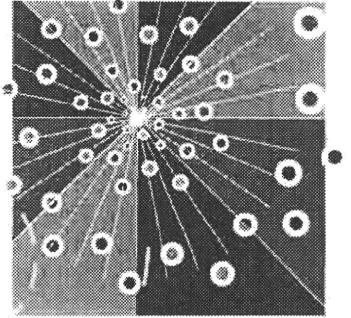
与する多くのシグナル伝達経路が解明されつつあるが、多くのシグナル伝達経路は、negative feedback機構を備えていることや、複数の生理作用を媒介していることなどから、その活性化や抑制が予想に反する結果を招くことも考えられる。したがって、実際の治療に応用する際には、drug deliveryに関して組織特異性を高めることや、ある種の作用特異的な部分的活性化薬・阻害薬の開発が求められるものと考えられる。

■ 文 献

- 1) Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 112: 1785-1788, 2003.
- 2) Nishimura S, et al: CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat Med 15: 914-920, 2009.
- 3) Kanda H, et al: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. J Clin Invest 116: 1494-1505, 2006.
- 4) Gu L, et al: Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. Mol Cell 2: 275-281, 1998.

- 5) Weisberg SP, et al: CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 116: 115-124, 2006.
- 6) Tamura Y, et al: Inhibition of CCR2 ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 2195-2201, 2008.
- 7) Yang SJ, et al: Inhibition of the chemokine(C-C motif) ligand 2/chemokine(C-C motif) receptor 2 pathway attenuates hyperglycaemia and inflammation in a mouse model of hepatic steatosis and lipotrophy. *Diabetologia* 52: 972-981, 2009.
- 8) Chavey C, et al: CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab* 9: 339-349, 2009.
- 9) Nishio M, et al: Control of cell polarity and motility by the PtdIns(3,4,5) P3 phosphatase SHIP1. *Nat Cell Biol* 9: 36-44, 2007.
- 10) Fougerat A, et al: Genetic and pharmacological targeting of phosphoinositide 3-kinase-gamma reduces atherosclerosis and favors plaque stability by modulating inflammatory processes. *Circulation* 117: 1310-1317, 2008.
- 11) Ozcan U, et al: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306: 457-461, 2004.
- 12) Ozcan U, et al: Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 313: 1137-1140, 2006.
- 13) Park SW, et al: The regulatory subunits of PI3K, p85alpha and p85beta, interact with XBP-1 and increase its nuclear translocation. *Nat Med* 16: 429-437, 2010.
- 14) Winnay JN, et al: A regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase increases the nuclear accumulation of X-box-binding protein-1 to modulate the unfolded protein response. *Nat Med* 16: 438-445, 2010.
- 15) Ozcan L, et al: Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab* 9: 35-51, 2009.

大血管症 予防のためには



笹子敬洋

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科、東京大学保健・健康推進本部助教

植木浩二郎

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科准教授

門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授

糖尿病治療の大きな目的の一つは、血管合併症の予防にあります。とくに2型糖尿病で大血管症を予防するためには、どのような方法を用いて、何を目標に治療を進めていけばいいのか、これまでの臨床研究の結果をもとに考えていきましょう。

新規発症糖尿病における 血糖コントロール

英国で行なわれたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は、2型糖尿病治療を考えるうえで欠かせない臨床試験です。新規発症の2型糖尿病症例を対象に、スルホニル尿素とインスリンを中心とした強化療法群と、食事療法を中心とした従来治療群に割り付け、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡がなされました。

強化療法群(平均HbA1c 7.0%)では従来治療群(平均HbA1c 7.9%)に比べ、心筋梗塞に関しては16%の低下がみられたものの、統計学的に有意ではなく、また総死亡と脳血管障害にも差がみられませんでした(UKPDS33)。しかし試験終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受け、さらに10年間のフォローをつづけた結果、両群の血糖と体重に明らかな差が消失したにもかかわらず、興味深い結果が得られました。

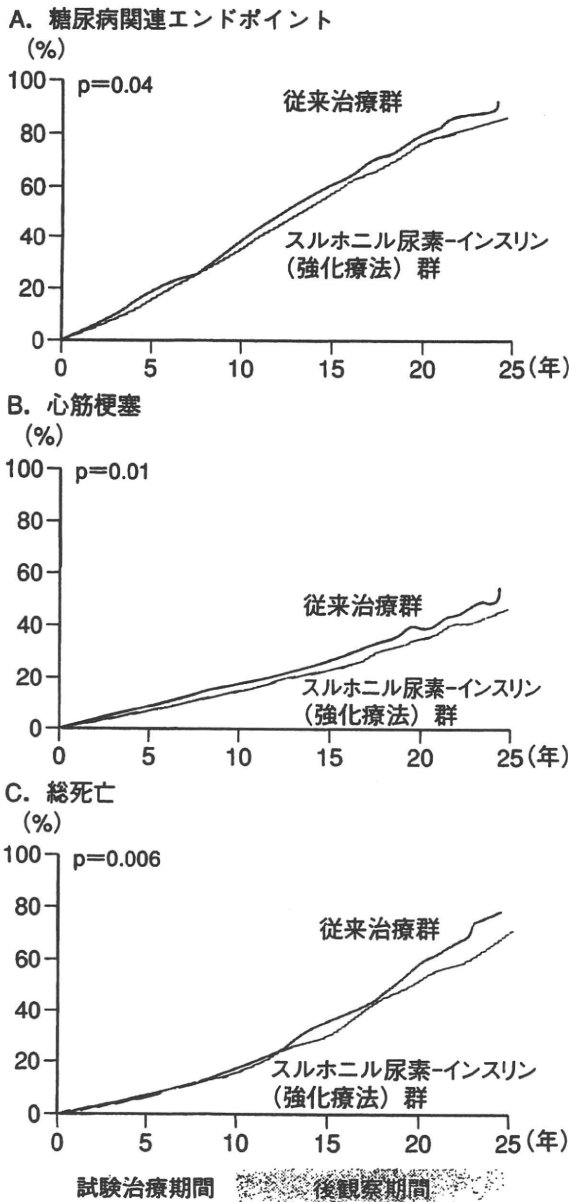
すなわち試験終了後10年が経過した時点で、心筋梗塞と総死亡についても、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制が示されたのです(UKPDS80)¹⁾。これらの結果を図1に示します。なお脳血管障害については、試験終了後10年の時点でも、やはり両群間で明らかな差を認めませんでした。

このことは、糖尿病と診断された後、最初の10年間に厳格な血糖コントロールを行なうことで、その後10年が経過してようやくではありますが、心筋梗塞や総死亡に対する効果が現われる、と解釈することができます。

血糖・血圧・脂質の包括的 コントロール

Steno-2試験はデンマークで行なわれ、微量アルブミン尿をとまなう2型糖尿病症例を対象に、血管合併症の予防効果を解析した臨床試験です。この試験では強化療法群と従来治療群に割り付け、強化療法群では血糖、血圧、脂質の3項目の包括的な管理がなされました。なかでも血糖については、目標HbA1cが、強化療法群で6.5%未満、従来治療群で7.5%未満(2000年のガイドライン改訂後は6.5%未満)と定められ、その治療はスルホニル尿素とビグアナイド薬、および中間型インスリンを中心に行なわれました。被験者の

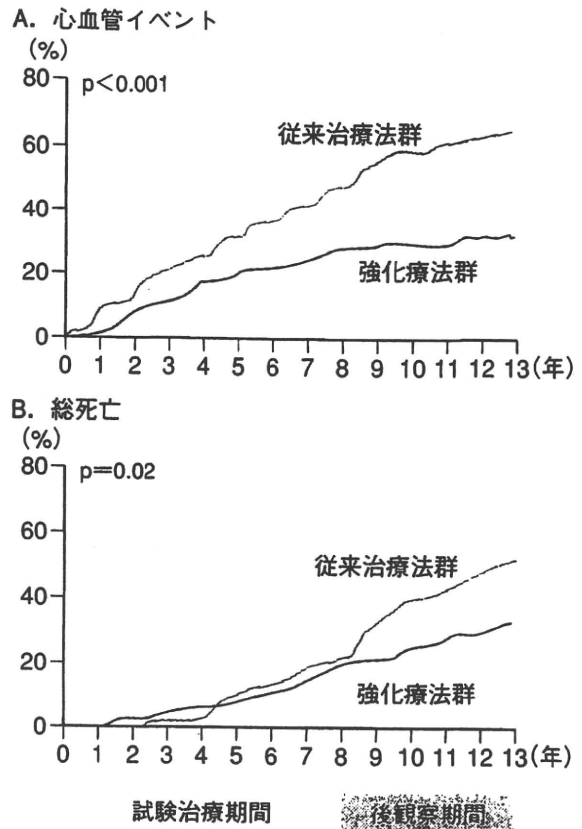
図1 UKPDS：強化療法群と従来治療群における累積発症率



登録時での糖尿病罹患期間は平均5.8年で、平均7.8年間のフォローがなされました。

その結果、強化療法群（平均HbA1c 7.9%）では従来治療群（平均HbA1c 9.0%）に比べ、心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中などを含む複合心血管イベントが53%、有意に抑制されました。試験治療終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受けましたが、この点はUKPDSと同様です。両群間のHbA1cの差は縮小しましたが、試験終了後5.5年が経過した時点でも、心血

図2 Steno-2試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率



管イベントが59%と依然として有意な低下を示し、かつ総死亡も46%有意に低下することが明らかとなりました²⁾。これらの結果を図2に示します。

これにより、新規発症でなく微量アルブミン尿をとまなう糖尿病でも、血糖に加え、血圧、脂質を含めた包括的なコントロールを行なうことで、大血管合併症に対する有益な効果が持続し、総死亡への効果も長期的には認められる可能性が示唆されたこととなります。

正常に近い血糖コントロール

.....

これまでにあげたUKPDSとSteno-2試験は、いずれも強化治療群で厳格な血糖コントロールがなされましたが、その平均HbA1cは7%前後であり、より低い水準で血糖コントロールを行なうことの意義は明らかではありませんでした。

一方観察研究では、正常に近い血糖コントロールが血管合併症の発症抑制と関連する可能性が示唆されてきました。英国からは糖尿病を含む一般人口のコホートを6年間追跡した、EPIC (European Prospective Investigation into Cancer) -Norfolk 研究が報告されています。これによれば、男性の心血管イベントの発生リスクは、HbA1c 5.0%未満を1とすると、HbA1c 5.5~5.9%で1.6倍であり、HbA1c 6.5~6.9%では3.0倍にまで上昇することが示されています³⁾。

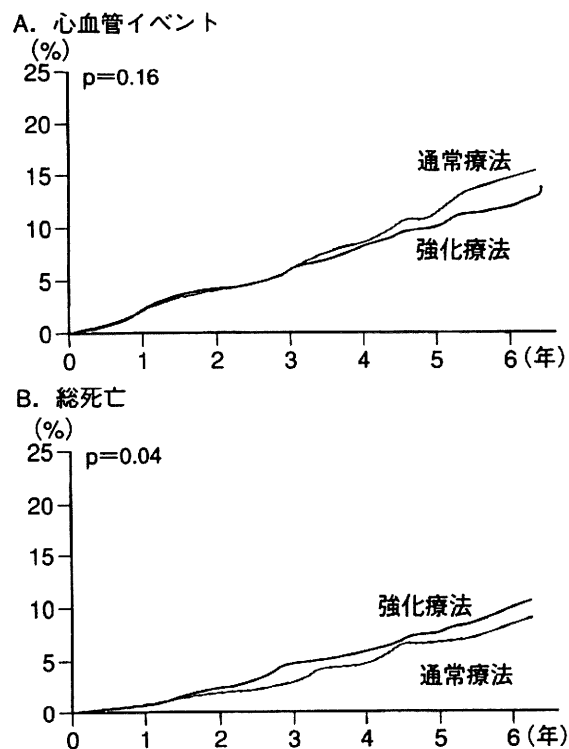
これらの結果をふまえ、正常範囲に近い血糖コントロールを目指して強化療法を行なう大規模臨床試験が、あいついで行なわれました。ここでは、そのなかから ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験を取り上げます。

ACCORD 試験は北米で行なわれた臨床試験で、大血管症の既往または高リスクの2型糖尿病症例 (HbA1c 7.5%以上) を対象としました。糖尿病の平均罹患期間は約10年で、強化療法群 (目標 HbA1c 6.0%未満) と従来療法群 (目標 HbA1c 7.0~7.9%) に割り付けられてフォローされましたが、平均3.5年間追跡がなされた2008年2月に中止となりました。この理由は、強化療法群にて心血管イベントは10%減少したものの有意差を認めず、総死亡が有意に22%増加したためでした。

本試験でのプロトコルでは、糖尿病の治療変更の目安として「HbA1c 6.0%以上」に加え、「空腹時血糖100mg/dℓ以上」「食後2時間での血糖140mg/dℓ以上」と定められていました。強化療法群では、自宅での血糖値が4日つづけてこの値を超えるとすぐに治療が強化され、「インスリン頻回注射+スルホニル尿素薬を含む経口薬2~3剤」というのが典型的な治療となったとされます。

この結果強化療法群では、試験終了時 HbA1c は改善 (強化療法群6.4% 対 従来療法群7.5%) したものの、インスリン使用例

図3 ACCORD 試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率



の割合が高く (同77% 対 55%), かつ重症低血糖が増加し (同16.2% 対 5.1%), 平均体重も増加し (同+3.5kg 対 +0.4kg), とくに10kg以上的大幅な体重増加が27.8%を占めるにいたりました。その後、重症低血糖が心血管イベントと強い関連を示すことも明らかとなりました。その一方で、冠動脈疾患の既往のない群、および登録時の HbA1c が 8.0%以下の群では、強化療法群での心血管イベントは減少していることも分かりました⁴⁾。この結果を図3にまとめました。

このように、正常範囲に近い厳格な血糖コントロールが、とくに大血管症を減らすというエビデンスは、これまで得られていません。その一方で、重症低血糖や体重増加をきたさないような糖尿病治療が、大血管症予防の観点からは重要である可能性が考えられています。また、糖尿病の発症早期に、あるいは心血管イベントをおこす前に、良好な血糖コントロールを得ることの重要性が示唆されるとも考えられます。

進行中の臨床研究

……………
糖尿病治療の新たなエビデンスを得るべく、現在日本でJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases) 試験が行なわれています⁹⁾。全国81施設が参加するこの試験は、2542例を強化療法群と従来治療群に割りつけ、今まさに進行中です。

この試験の特色は、血糖、血圧、脂質の3項目に対し、包括的かつ厳格なコントロールを目ざしている点です。対象は、高血圧と脂質代謝異常の少なくとも一方を有する2型糖尿病で、強化療法群では、チアゾリジン誘導体、ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬、ストロングスタチンを中心に、HbA1c 5.8%未満、血圧120/75mmHg未満、LDLコレステロール80mg/dl未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70mg/dl未満)、といった、現行のガイドラインよりもきびしい目標を掲げています。

それだけでなく、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダー貸し出しなど)や、血糖や血圧の自己管理(自己血糖測定器と血圧計の貸し出しなど)を重視し、低血糖や体重増加をきたさないよう、また安全に試験を進められるよう、工夫がなされています。

本試験は開始後5年目に入りましたが、各危険因子のコントロールや、低血糖など有害事象の発生を含め、今のところ順調に経過しています。結果がまとまるのは2013年以降の予定ですが、糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、非常な注目を集めています。

*

糖尿病の治療を考えるうえで、良好な血糖

コントロールを得ることが重要であり、なおかつ発症初期に介入を行なうこと、そして血圧、脂質も含めた包括的な治療を行なうことの必要性が注目されています。その一方で、正常血糖に近い水準まで血糖コントロールを行なうことは、本当に有益か、その効果は長期的に持続するのか否かについては、いまだに明らかでなく、さらなる研究の進展が期待されます。

<参考文献>

- 1) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008
- 2) Gaede P, Lund Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008
- 3) Khaw KT et al: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC - Norfolk). *BMJ* 322, 7277: 15-20, 2001
- 4) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008
- 5) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12: 73-74, 2006

[ささこ・たかよし]

肝臓での糖脂質代謝、糖尿病の大規模臨床試験]

[うえき・こうじろう/糖尿病・代謝内科]

[かどわき・たかし/糖尿病・代謝内科]

