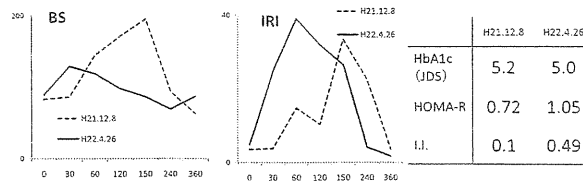


表4 75g糖負荷試験結果(初診時と4ヶ月後)

| min | 0 | 30 | 60 | 120 | 150 | 240 | 360 |
|----------|-----|------|------|------|------|------|-----|
| H21.12.8 | | | | | | | |
| BS | 83 | 86 | 144 | 171 | 195 | 94 | 63 |
| IRI | 3.5 | 3.8 | 14.8 | 10.4 | 33.5 | 22.6 | 3.6 |
| H22.4.26 | | | | | | | |
| BS | 89 | 129 | 119 | 98 | 86 | 69 | 87 |
| IRI | 4.8 | 24.7 | 39.0 | 32.0 | 26.6 | 4.1 | 1.7 |



考察

若年発症 2 型糖尿病の境界型で反応性低血糖を呈した症例が、大学の健康診断の事後指導で抽出された。本例は、採血検査を含む大学の定期健康診断で異常所見はなかったにもかかわらず、75g 糖負荷検査で境界型であった。本学でも男子学生の 14%が肥満を呈し¹⁾、健康診断の事後指導を限られた時間と人員の中でどこまで対応できるか、今後、議論が必要である。しかし、結果として、本例は、軽度の肥満 (BMI25 以上) であっても、呼び出して個人指導をしたことで家族歴や食後反応性低血糖症状について聴取することができ、抽出のきっかけとなった。本例は、たまたま食後低血糖という症状から精査に至ることができたが、肥満学生の中には自覚症状を伴わなくても、すでにインスリン抵抗性 (HOMA-R \geq 2.5) を呈する学生が少なくない。つまり、近年は潜在的な糖尿病予備軍の学生が存在すると推察される。大学の健康診断では採血検査は必須項目ではない上、本学の空腹時血糖測定の結果では、糖尿病予備軍は抽出できなかった (未発表データ)。したがって、若年における糖尿病予備軍抽出には、BMI や家族歴からハイリスクグループを抽出し、必要に応じた個人面接指導が重要と考えられる。本例で生活改善と少々の体重減量により、約 4 ヶ月で耐糖能の正常化がみられたことは、若年における生活改善指導の重要性と有効性が強く示唆された。おそらく、中年壮年期になってからの生活改善より、青年期の方がより、その効果が迅速かつ有効であろうと考えられる。

結語

大学生時代の軽度肥満がすでに 2 型糖尿病予備軍の病態を呈し、わずかな生活改善による減量で耐糖能が正常化した学生の一例を示した。インスリン抵抗性はなく、インスリン分泌能の低い体質で、日本人に比較的多いタイプの耐糖能障害であった²⁾。本例のように体質的にインスリン分泌能が低い場合、不適切な生活習慣によるインスリン抵抗性の増大やインスリン分泌能の限界を迎えることを助長し、糖尿病発症に拍車をかけると考えられる。したがって、青年期、すなわち大学生時代の適切な生活改善指導は将来の糖尿病発症予防に大きく寄与する可能性が示唆された。健康診断では、肥満度 (BMI 値) は、その生活改善指導の必要性の抽出に重要であり、自覚症状などは全くなくても、事後指導を実施してきめ細かい体重コントロール指導に対応することが必要と考えられた。

参考文献

- 1) <http://www.gifu-u.ac.jp/view.rbz?cd=1119>
- 2) Kuroe A, Fukushima M, et al. Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 71-77.

Visual
ヴィジュアル

● 糖尿病臨床のすべて ●

スマートな 糖尿病診断と 治療の進め方

編集主幹 ● 荒木栄一 熊本大学
専門編集 ● 谷澤幸生 山口大学

中山書店

遺伝子異常による糖尿病/耐糖能異常

POINT

- ▶ 単一遺伝子異常による糖尿病はまれであるが、正しく診断することで適切な治療法を選択でき、予後の改善につながる。
- ▶ 単一遺伝子異常による糖尿病を疑う場合には、病歴、家族歴を聴取する際に質問の要点を落とさないこと、家系図を正確に作成することが重要である。
- ▶ 糖尿病の発症時期が、新生児糖尿病あるいは小児～青年期であるか、糖尿病以外の併発病変の有無によって、推測される原因遺伝子が異なる。

● 遺伝子異常による糖尿病とは

糖尿病の成因分類の「Ⅲ. その他の特定の機序, 疾患によるもの」のうち、「Ⅲ. A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの」と、「Ⅲ. B. ⑦ その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの」の一部が含まれる。

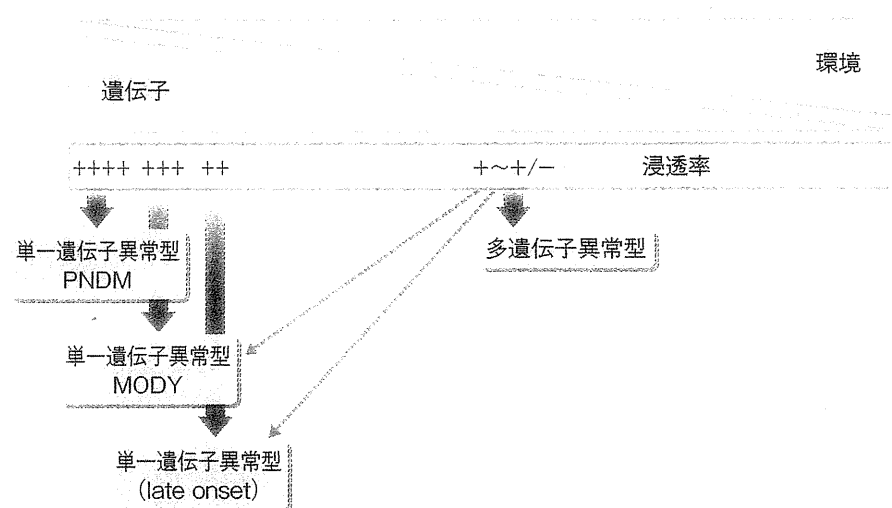
1型, 2型糖尿病は, 多遺伝子異常の遺伝因子と環境因子が複雑に絡んで発症するのに対し, 単一遺伝子異常の遺伝因子が発症の主因となる¹⁾ (①)。

糖尿病全体の数%を占めるにすぎないが, 原因遺伝子を同定することにより正しい病型を診断でき, 関連する他の病態を説明することができたり, 病態に合った治療法を選択することにより予後を改善できる可能性

▶ 糖尿病の成因分類は p.5 ①参照。

● Key words

浸透率 ▶ ある遺伝子型をもっている個体が, ある表現型をとる確率をいう。優性遺伝の場合でも同じ遺伝子型をもっている個体が, 全員同じ表現型をとるわけではない。これを不完全浸透という。



① 糖尿病型と遺伝子の影響についての概念図

→ は単一遺伝子異常型であっても, 2型糖尿病の感受性遺伝子などが肥満や発症年齢などの表現型に影響する場合があることを示す。

単一遺伝子異常による糖尿病を疑った場合の病歴聴取

発端者（最初に診察に訪れた患者；プロバンド）：発病年齢，診断のきっかけ，生下時体重（在胎週数も），肥満歴，治療法，インスリン分泌能，インスリン使用開始年齢，血糖コントロール状況，糖尿病合併症，糖尿病以外の所見（黒色表皮腫，難聴など）を確認する。

家族：両親，同胞，子どもなど第1度近親者については，個々について確認する。「家族に糖尿病の人はいますか？」という聞きかたではなく，具体的に年齢，糖尿病やその他の疾患の有無，死

亡の場合は死因と死亡時年齢，生下時体重（在胎週数），糖尿病がある場合は発病年齢，治療法，血糖コントロール状況，肥満の有無（既往最高体重），合併症の有無や程度を確認。

祖父母や叔父・叔母（第2度近親者）やいとこ（第3度近親者）については，その場でわからない場合が多いので，調査用紙などをわたして後日記入してきてもらうとよい。聴取した家族歴は家系図としてまとめる(③)。

② 遺伝子異常による糖尿病を疑う症例

1) 新生児糖尿病（生後3か月以内に診断）

2) 1型糖尿病と診断されているが，非典型的な臨床像を呈する場合

- ① 生後6か月以内に診断
- ② 両親のうち，どちらかに糖尿病がある
- ③ 診断3年以上経過しても，インスリン分泌がみられる
- ④ 診断時に膵島自己抗体が陰性

3) 小児期，あるいは青年期に2型糖尿病と診断されたが，非典型的な臨床像を呈する場合

- ① 著明な肥満歴がない
- ② インスリン抵抗性の欠如
- ③ 非肥満の糖尿病家族歴

小児糖尿病（現在の年齢は問わない）で，特に典型的なパターン

- ① 新生児あるいは生後6か月以内に糖尿病と診断
- ② 両親のうちどちらかが糖尿病と診断（常染色体優性の可能性）
- ③ 若年，あるいは家族性に，軽度の空腹時高血糖を示す
- ④ 糖尿病に関連した遺伝的症候群の特徴がある

がある。

遺伝子異常による糖尿病を見落とさないためには，病歴，家族歴を注意深く聴取することが大切である（COLUMN, ②, ③²⁾）。

新生児糖尿病，若年発症成人型糖尿病（maturity-onset diabetes of the young；MODY），膝外病変を伴う糖尿病に分けて，以下で解説する(④)³⁾。

● 新生児糖尿病

生後6か月未満に発症する糖尿病の総称で，高血糖やケトアシドーシスの発症を契機に発見され，インスリン治療を必要とすることが多い。

1型糖尿病よりも単一遺伝子異常である可能性が高い。

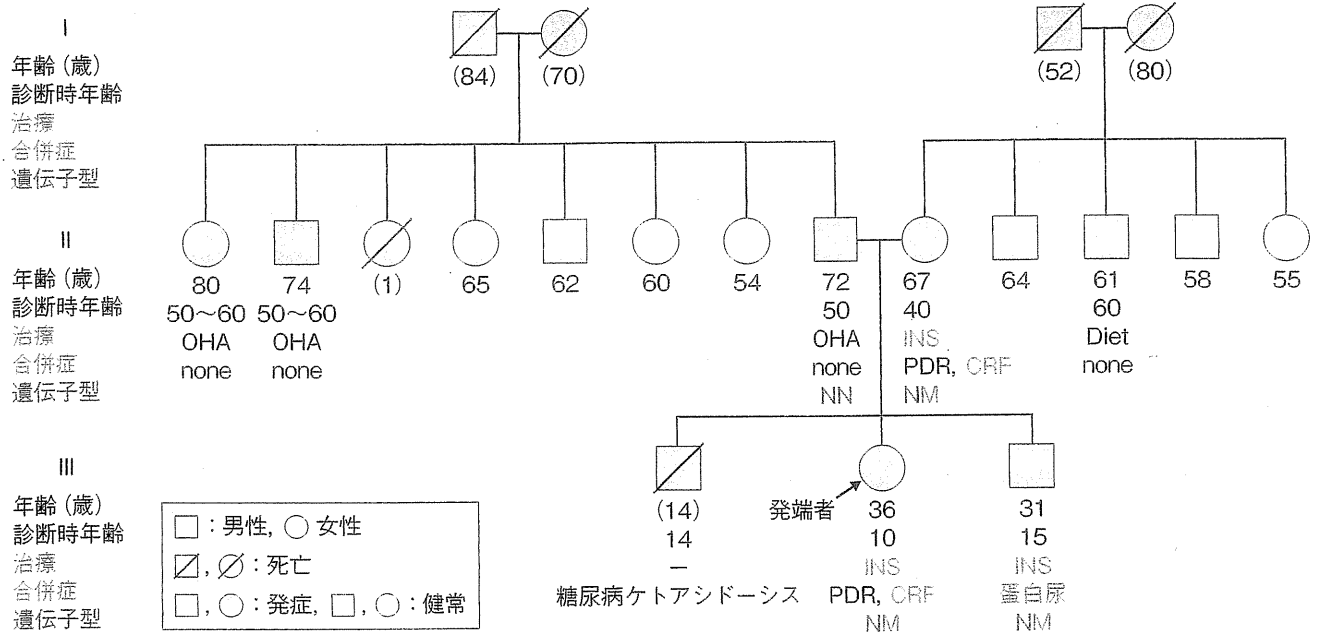
約半数は生涯続く永続型（permanent neonatal diabetes mellitus；PNDM）であるが，残りの半数は主に生後1年以内に寛解する一過性型（transient neonatal diabetes mellitus；TNDM）である。TNDMの40%は後に再発し，2型糖尿病の表現型を示す。

PNDMの原因として12個の遺伝子異常が報告されている(⑤)³⁾が，原因遺伝子が判明しているのは約半数である。Caucasianの報告では，そのうち約半数が K_{ATP} チャネルを構成するKir6.2（*KCNJ11*）とSUR1（*ABCC8*）サブユニットの遺伝子異常である。残りのうち15~20%は*INS*遺伝子異常で，ほかはまれである。

TNDMの大部分が6q24領域のインプリンティングの異常に由来し，*KCNJ11*と*ABCC8*の異常も一部存在する。

日本人の新生児糖尿病の遺伝子異常の報告でも，Caucasianと同様の傾向がみられる(⑥)⁴⁾。

臨床像からPNDMとTNDMを区別することは難しく，予後の推測や



④ 世界最初の MODY5 家系 (日本人)

N: 正常型, M: 変異 [p.R177X (*HNF1B*)], OHA: 経口血糖降下薬, INS: インスリン, Diet: 食事療法, PDR: 増殖糖尿病網膜症, CRF: 慢性腎不全

(Horikawa Y, et al. Nat Genet 1997²) より)

④ 1型, 2型糖尿病と単一遺伝子異常との鑑別

| | 1型 DM | 若年発症 2型 DM | MODY2 | MODY (2以外) | PNDM (<i>KATP</i> 異常) | ミトコンドリア DM |
|-----------|---------------|---------------|----------|------------|---------------------------|---------------|
| インスリン依存性 | あり | なし | なし | なし | あり | あり or なし |
| 親の DM の有無 | 2~4% | あり | あり | あり | 15% | 母親 |
| 発症年齢 | 生後6か月~ 青年期 | 思春期~青年期 | 生下時~青年期 | 10代~青年期 | 生後6か月未満 | 青年期 |
| 肥満の有無 | 一般人口と同頻度 | 高頻度 | 一般人口と同頻度 | 低頻度 | 一般人口と同頻度 | まれ |
| 黒色表皮腫 | なし | あり | なし | なし | なし | なし |
| 血糖値 | 上昇 | さまざま | 軽度の上昇 | 上昇 | 上昇 | さまざま |
| 膵自己抗体 | あり | なし | なし | なし | なし | なし |
| 血中 CPR | 0~低下 | 高値 | 低め | 低めが多い | 低値 | 低めが多い |

(Murphy R, et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008³) より)

治療法の選択, 遺伝カウンセリングにとって遺伝子検査の結果が重要な情報となる.

KCNJ11 ABCC8 遺伝子異常

大部分の症例は孤発でヘテロ接合異常であり, 家族歴はまれであるが, *ABCC8* 遺伝子異常の約 40% は劣性遺伝を示す.

遺伝子異常の種類により, TNDM から MODY に類似したものまでさまざまな表現型をとりうる.

③ 新生児糖尿病の原因遺伝子/染色体

| | 遺伝子/染色体 | PNDM/TNDM | 遺伝形式 | 糖尿病以外の特徴 |
|----------|---------------------|-----------|----------|-------------------------------|
| β細胞機能の低下 | <i>KCNJ11/ABCC8</i> | PNDM/TNDM | 常優 or 常劣 | 発達遅延, てんかん |
| | Chr.6q24 | TNDM | さまざま | 巨舌, 臍帯ヘルニア |
| | <i>GCK</i> | PNDM | 常劣 | 両親が <i>GCK</i> ヘテロ変異による高血糖 |
| | <i>SLC2A2</i> | PNDM | 常優 | 高ガラクトース血症, 肝不全 |
| | <i>GLIS3</i> | PNDM | 常劣 | 先天性甲状腺機能低下, 緑内障, 肝硬変, 嚢胞腎症 |
| 膵低形成 | <i>NEUROD1</i> | PNDM | 常劣 | 小脳低形成, 感音性難聴, 強度の近視, 網膜低形成 |
| | <i>PTF1A</i> | PNDM | 常劣 | 膵臓および小脳の無形成 |
| | <i>PDX1</i> | PNDM | 常劣 | 膵臓の無形成 |
| | <i>HNF1B</i> | PNDM/TNDM | 常優 | 膵外分泌低下, 腎嚢胞 |
| β細胞破壊の増加 | <i>EIF2AK3</i> | PNDM | 常劣 | 脊椎骨端の低形成, 腎不全, 繰り返す肝炎, 精神発達遅滞 |
| | <i>FOXP3</i> | PNDM | X染色体 | 免疫不全, 難治性下痢, 湿疹様皮疹, IgE 高値 |
| | <i>INS</i> | PNDM | 常優 | なし |

(Murphy R, et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008³⁾ より改変)

スルホニル尿素 (SU) 薬が奏効するが, 必要量は通常の2型糖尿病で使用する場合よりも多い。

20~25%にてんかん, 発達遅延などの神経学的症候を合併する (DEND syndrome; developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes)。

INS 遺伝子異常

糖尿病の発症年齢は, 新生児期から小児期, 成人期にわたる。

遺伝子変異により, プロインスリンのミスホールディングから小胞体ストレス, β細胞不全をきたしアポトーシスに至るとされる。

6q24 領域の異常

3種類の型の異常 (父親由来のダイソミー, 父親由来の6q24領域の重複, 母親由来の6番染色体のメチル化の異常) があり, それによる父親由来のZAC (zinc finger protein regulating apoptosis and cell cycle arrest) とHYMAI (hydatidiform mole associated and imprinted gene) の過剰発現が原因である。

MEMO

日本人 MODY の診断基準としては, 以下のものが考えられる。

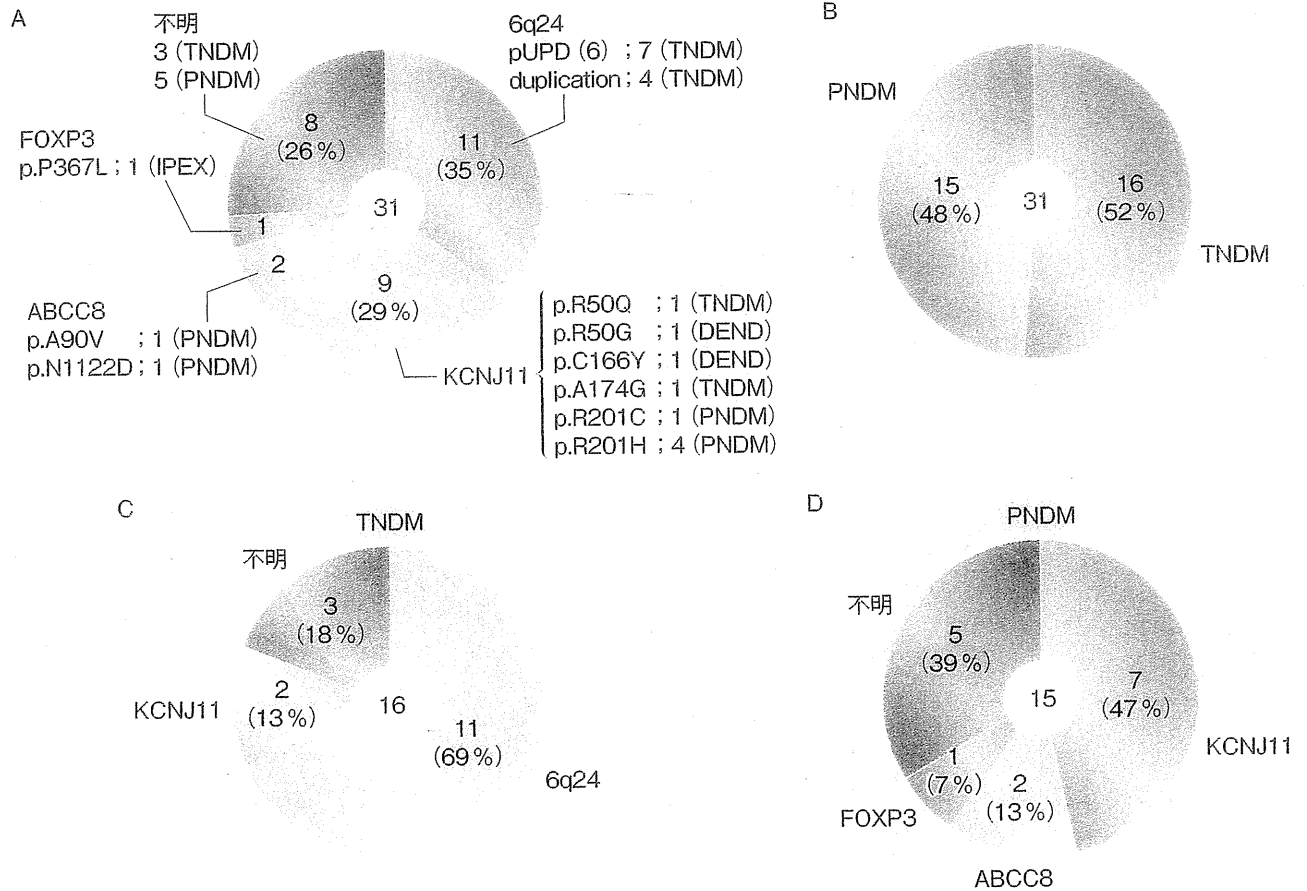
- 25歳以下の糖尿病発症で3世代以上の糖尿病家族歴 (原則として非肥満)
 - 家族歴不明で15歳以下の糖尿病発症 (非肥満)
 - 抗GAD抗体, IA-2抗体などの自己抗体が陰性
- 3は必須でかつ, 1または2。

● MODY

家族性に若年で2型糖尿病を発症し, 主にインスリン分泌の低下を特徴とする。

2型糖尿病の5%以下の頻度と考えられている。

現在までにMODY1~11の報告があるが, 確立されているものはMODY1~6 (⑦) で, MODY7~11は非常にまれと考えられている。MODY10 (*INS*) はPNDMとしては頻度が高いが, MODYとしては



⑥ 日本人新生児糖尿病の原因遺伝子

A: 日本人新生児糖尿病の原因遺伝子の内訳, B: PNDM と TNDM の割合, C: TNDM の遺伝子異常, D: PNDM の遺伝子異常 (Suzuki S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2007⁴⁾ より)

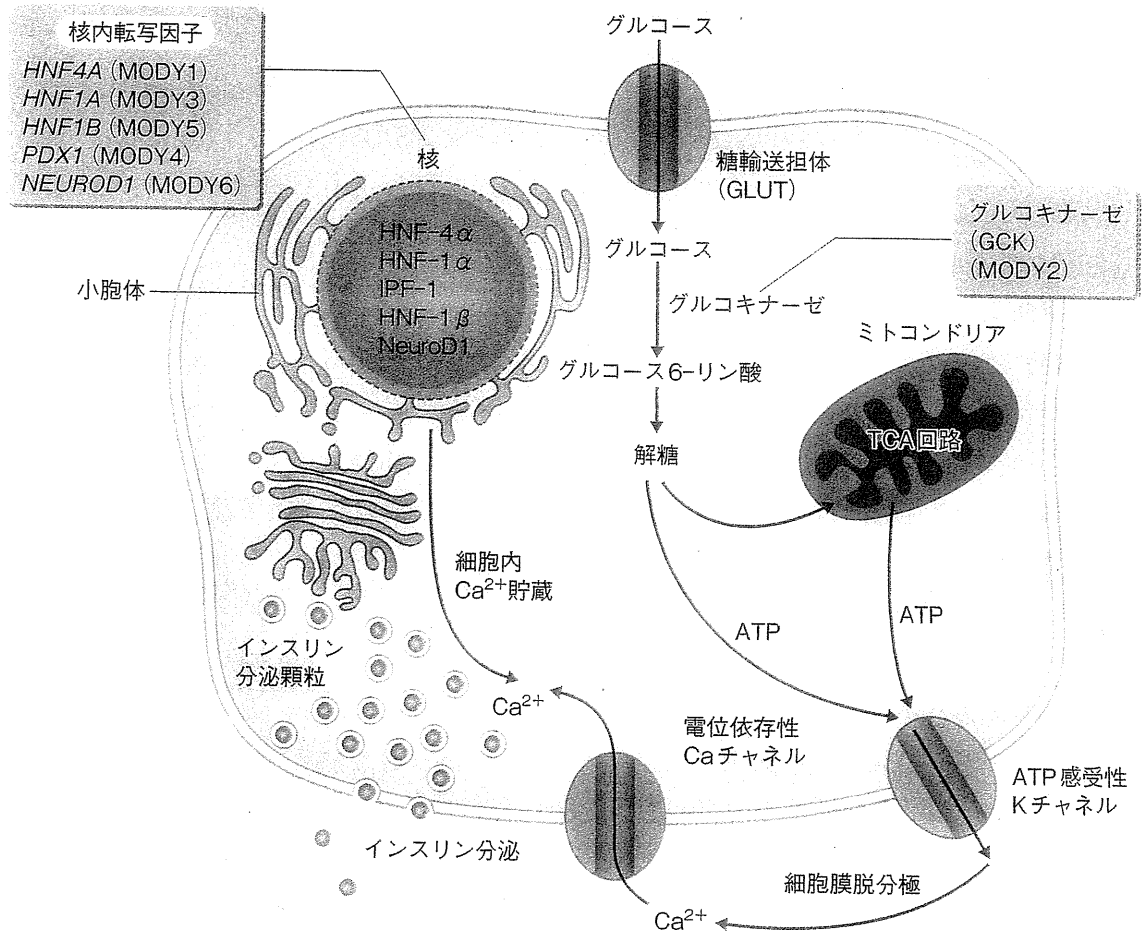
⑦ MODY1~6の臨床的特徴と治療

| | 遺伝子名 | 平均診断時年齢 | 臨床的特徴 | 治療 |
|-------|---------|-----------|---|------------|
| MODY1 | HNF4A | 17 (5~18) | MODY3 と類似 ほかに巨大児, 低 HDL 血症, 一過性新生児低血糖 | 少量 SU 薬 |
| MODY2 | GCK | 10 (0~18) | 空腹時血糖値の軽微な上昇 | 無治療 |
| MODY3 | HNF1A | 14 (4~18) | 高血糖は年齢とともに進行 尿糖の閾値が低い→学校検尿で指摘されることがあり 合併症の進行は 1 型や 2 型と同じ | SU 薬によく反応 |
| MODY4 | PDX1 | (3 家系のみ) | ホモで PNDM, 膵外分泌不全, 膵の無形成 ヘテロでは IGT~DM までさまざま | 食事療法~インスリン |
| MODY5 | HNF1B | 21 (0~73) | 腎嚢胞, 腎異形成, 性腺形成異常, 膵低形成, 肝機能異常, 高尿酸血症など | 食事療法~インスリン |
| MODY6 | NEUROD1 | (5 家系のみ) | 変異により, 発症年齢や糖尿の重症度, 合併症の進行など の表現型がさまざまに異なる | 食事療法~インスリン |

まれとされている。

MODY1~6のうち, MODY2 以外は転写因子の異常である。

わが国では MODY3 が最も多く, 欧米で多いとされる MODY2 は少な



① 膵β細胞における MODY の原因遺伝子の役割

(Fajans SS, et al. N Engl J Med 2001⁵⁾ より)

● Key words

転写因子 ▶ DNA に特異的に結合し、遺伝子の転写開始や転写調節に関与する蛋白質の総称。

MEMO

臨床的に1型糖尿病と診断されている場合でも、2~3世代にわたるインスリン非依存性糖尿病の家族歴がある場合、膵自己抗体が陰性で、ハネムーン期以外でも血中Cペプチドが測定できるような場合には、単一遺伝子異常を疑う必要がある。

※ MODY については p.77 も参照。

いとされてきたが、われわれの経験ではそれほどまれではないと考えており、現在実態調査中である。

原因遺伝子が不明の MODY (MODYX) はわが国では 80 %、欧米では 20~30 % を占める。

原因となる遺伝子は膵β細胞機能に関係することから、インスリン分泌の低下をきたすと考えられている (①)⁵⁾。

● 膵外病変を伴う糖尿病

小児の糖尿病で膵外病変を伴う場合は、すべての特徴を説明できる単一遺伝子異常の可能性を考慮すべきである。

MODY5 (RCAD : renal cysts and diabetes syndrome)

HNF1B の点変異、挿入/欠失変異のほかにも大規模遺伝子欠損による場合が 40 % と高率にみられる。

進行性の腎機能障害、腎嚢胞、腎低形成や奇形などを伴い、糖尿病の発症よりも先に認識されることがある。

双角子宮などの性腺形成異常，肝機能異常，総胆管拡張，痛風，膝低形成なども合併する場合がある。

治療としては，早期からインスリンが必要な場合が多い。

Wolfram 症候群

糖尿病以外に視神経萎縮，難聴，尿崩症を伴い，DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) 症候群とも呼ばれ，平均寿命は 30 歳とされる。

常染色体劣性遺伝であり，90 % 以上が WFS 遺伝子異常である。

糖尿病治療は，発症時よりインスリンが必要である。

ミトコンドリア糖尿病

ミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異により，糖尿病以外に感音性難聴，脳筋症，心筋症などがある。

3243 点変異は日本人糖尿病患者の 1 % に認められ，単一遺伝子異常のなかで最も高頻度であり，低身長，やせ型，30 歳代発症が多い，90 % に感音性難聴が多いなどの臨床像がみられる。

インスリン分泌は進行性に低下し，糖尿病合併症も進行しやすく，血中乳酸値は高値を示す。

インスリン抵抗性症候群

インスリン抵抗性症候群すべてに共通して，肥満を伴わない表皮黒色腫，高インスリン血症，高アンドロゲン血症を認める。

インスリン受容体 (INSR) 異常症

同じインスリン受容体異常でも表現型の違いにより，呼び方が異なり，インスリン受容体異常症 A 型，Rabson-Mendenhall 症候群，妖精症 (leprechaunism) の順に重症となる。

妖精症では子宮内発育不全，鞍鼻，空腹時低血糖，皮下脂肪の減少，陰核肥大を認め 1 歳未満で死亡する。

Rabson-Mendenhall 症候群はより軽症であり，発達遅延や歯牙異常を認め，青年期までに死亡することが多い。

インスリン受容体異常症 A 型は最も軽症で発症が成年期と遅い。

常染色体劣性が多い。

大量のインスリン投与でもコントロール困難な症例に対し，インスリンと 50 % の類似性をもつインスリン様成長因子 (IGF)-I の投与が行われる。

先天性脂肪萎縮症⁶⁾

インスリン抵抗性と重度の脂質異常症，脂肪肝を認める場合には，一度は考慮すべき疾患である。

遺伝学的に不均一でまれな疾患で，部分的あるいは全身性の皮下脂肪組織を欠損する。

▶ Wolfram 症候群については p.83 も参照。



ミトコンドリア DNA ▶ ミトコンドリアは核 DNA とは異なる独自のミトコンドリア DNA (mtDNA) をもつ。16569 塩基から成り，母系遺伝する。変異 mtDNA と正常 mtDNA が混在し (ヘテロプラスミー)，変異 mtDNA の割合がある閾値を超えると細胞機能不全をきたす。

黒色表皮腫 ▶ 頸部や腋窩にみられるベルベット様，褐色の皮膚変化である。高インスリン血症の存在下で，表皮成長因子が表皮細胞の分裂・増殖を促進するために生じると考えられている。

常染色体優性の部分型脂肪萎縮症が最も多く、核膜成分の laminA/C をコードする *LMNA* 遺伝子異常である。生下時の皮下脂肪は正常であるが、思春期になると四肢と体幹の皮下脂肪萎縮が明瞭となる。

常染色体劣性の全身性脂肪萎縮症（Berardinelli-Seip 症候群）のうち、*AGPAT2* と *BSCL2* 異常が 95 % 以上を占めるが、臨床的な区別は困難である。肝腫大が多く、先端巨大症様の顔貌がみられることもあり、糖尿病は 20 歳までに発症することが多い。

Roger 症候群（TRMA 〈thiamine-responsive megaloblastic anemia〉症候群）

サイアミントランスポーターをコードする *SLC19A2* 遺伝子異常による常染色体劣性遺伝形式をとるまれな疾患で、小児期発症の糖尿病、貧血、感音性難聴を特徴とする。

その他

その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いものとしては、Down 症候群、Turner 症候群、Klinefelter 症候群などの染色体異常、肥満に関連したインスリン抵抗状態を示す遺伝性疾患として、Prader-Willi 症候群、Laurence-Moon-Bardet-Biedl 症候群、遺伝性神経筋疾患として筋強直性ジストロフィー、Friedrich 失調症、老化症候群である Werner 症候群などがあげられる。

（塩谷真由美，堀川幸男，武田 純）

●文献

- 1) Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2008; 29: 254-64.
 - 2) Horikawa Y, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-5.
 - 3) Murphy R, et al. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 200-13.
 - 4) Suzuki S, et al. Molecular basis of neonatal diabetes in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3979-85.
 - 5) Fajans SS, et al. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-80.
 - 6) Huang-Doran I, et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol* 2010; 207: 245-55.
- Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patients. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 171-85.
 - Hattersley A. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5: 476-81.

日本臨牀 69 卷 増刊号 1 (2011 年 1 月 20 日発行) 別刷

メタボリックシンドローム (第 2 版)

—基礎・臨床の最新知見—

VI. 予防・管理・治療

メタボリックシンドロームの薬物療法

糖尿病が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法

α -グルコシダーゼ阻害薬

堀川幸男 武田 純

VI. 予防・管理・治療

メタボリックシンドロームの薬物療法
 糖尿病が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法
 α -グルコシダーゼ阻害薬

α -Glucosidase inhibitors

堀川幸男 武田 純

Key words : 食後血糖, インスリン分泌, インクレチン, 心血管イベント

はじめに

欧米人の2型糖尿病は著明な肥満とともに高度なインスリン抵抗性を特徴とする。一方、日本人の2型糖尿病の患者は比較的やせ型であり、インスリン抵抗性よりもインスリン分泌不全を一義的な特徴とする。したがって、小太り程度の軽い抵抗性であっても、代償できるほど十分なインスリン分泌能がなく耐糖能が破綻することになる。すなわち、日本人では肥満などの抵抗性因子は糖尿病発症の修飾因子ととらえることが適切といえよう。

少なくとも発症初期においては、インスリン分泌の初期反応が減弱し遅延型過反応となる結果、食後早期に血糖上昇をきたすことになる。岐阜市における著者らの住民調査では、肥満の有無を問わず糖負荷試験では早期のインスリン分泌の障害がみられることが確認されている。この段階では基礎分泌は正常であるために、空腹時の血糖上昇はみられず、糖負荷試験で負荷後高血糖を呈する‘かくれ糖尿病’の状態にある場合が多い。したがって、メタボ健診のような空腹時血糖値を検査項目とするスクリーニングでは早期の耐糖能異常を見落とす危険性がある。最近、日本糖尿病学会は糖尿病の診断基準を

新しく改訂した(‘糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告’)。新基準では、HbA1c 6.1%以上を糖尿病型とした点が改正点であり、血糖値の基準と併用することで、食後高血糖を示す患者を効率的に早期検出することが期待される。ついで、食事療法や運動療法により生活指導を早期から行うことが推奨され、効果が不十分な場合は薬物療法が考慮される。

1. α -グルコシダーゼ(α -GI)の薬理作用

前述のごとく、糖尿病患者では食後血糖の変動が大きく、この変動を縮小する目的で食物繊維を多く含む食品や特保製品が多く用いられてきた。しかし、その効果は必ずしも十分ではなく、治療薬として糖質分解酵素を阻害する3種類の α -GI(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)が開発され臨床で汎用されている。

通常、経口摂取された糖質は唾液や膵液中の α -アミラーゼにより二糖類にまで分解され、更に小腸粘膜の上皮細胞に存在する α -グルコシダーゼによって単糖類(ブドウ糖、果糖)に分解されて絨毛上皮から吸収される。アカルボースは α -アミラーゼと α -グルコシダーゼの双方に対して阻害効果を有するので、最も阻害活性が強いという特徴がある。その結果、腹満など

VI

予
防
・
管
理
・
治
療

Yukio Horikawa, Jun Takeda: Department of Diabetes and Endocrinology, Gifu University of Medicine 岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学

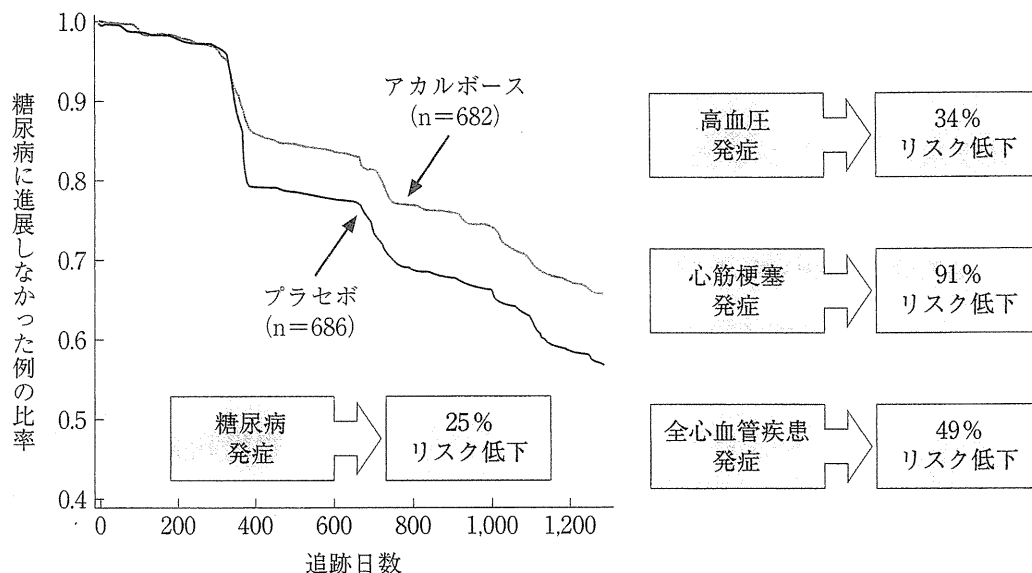


図1 α -グルコシダーゼ阻害薬が IGT 症例における心血管疾患発症を抑制
—STOP-NIDDM Trial—(文献^{2,3)}より引用)

対象と方法：BMI 25kg/m²以上の IGT 1,368 例を無作為にアカルボース 300mg/日群とプラセボ群に割りつけ、二重盲検下で追跡した。

消化器症状という副作用が生じるという逆の面も有することになる。一方、消化器症状の軽減が考慮されたボグリボースは比較的穏やかな作用を呈するので、初期投与には適している一方で薬効としては不十分な場合もある。ミグリトールは腸管上部で約半分が未変化体で吸収されるという特徴がある。したがって、腸管内での α -グルコシダーゼ阻害作用に加えて、他の 2 剤にない効果も期待できる。

2. 2 型糖尿病や心血管イベントの発症予防

メタボリックシンドロームの概念提起の背景に心血管病リスクの軽減があろう。2 型糖尿病は重要な危険因子であるが、境界型の耐糖能異常の段階から既にハイリスクであることが知られている。食後高血糖のみられる人では、空腹時の血糖値はそれほど高くなくとも、食後に急激に高くなるパターンが多い(グルコーススパイク)。食後血糖値が高いと、糖尿病が進展するだけでなく、心血管病リスクも高くなる。インスリン追加分泌の遅延と過反応も関与する。食後の血糖値の急峻な変動が食事のたびに繰り返され、その結果、恒常的に高血糖が続く場合

よりも血管内皮細胞がダメージを受けやすくなるという考えがある¹⁾。高血糖状態は血小板の凝集能を亢進するので、血栓傾向も心血管イベントを促進することになる。

境界型におけるアカルボースの新規糖尿病の発症予防と心血管イベントの抑制の効果を検討した‘STOP-NIDDM’試験において、その有効性が報告されている^{2,3)}(図 1)。2008 年 6 月にヘルシンキで‘第 5 回糖尿病とその合併症予防に関する世界会議’(WCPD)で‘STOP-NIDDM’試験の進捗状況が発表された。アカルボースを使用するこの試験では、心筋梗塞などの心血管疾患の発症は 49% 減ったという報告であった。一方、アカルボースは境界型から 2 型糖尿病へ進展するリスクを 36% 減少させたと報告された⁴⁾。

我が国でも、耐糖能異常において 2 型糖尿病の発症抑制を目的に α -GI を使用することが保険適用となったが(ボグリボース 0.2mg 使用に限る)、以下の制約がある⁵⁾。①耐糖能異常(75gOGTT で境界型)と判断され、食事療法および運動療法を 3-6 カ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症のいずれかを基礎疾患として有する場合にかぎり、保険適用される。

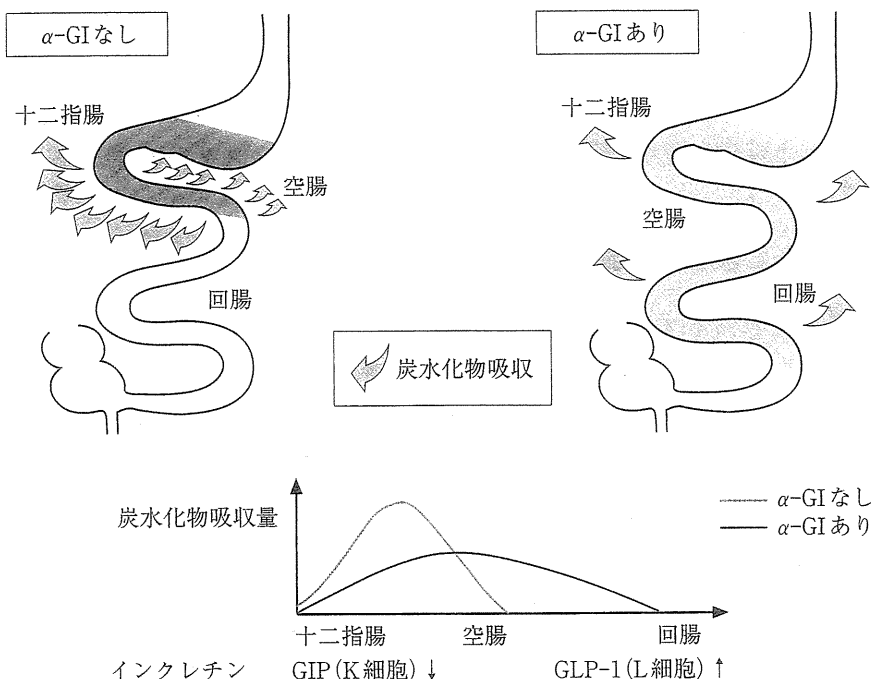


図2 α-グルコシダーゼ阻害薬投与時の炭水化物吸収遅延

②診療報酬明細書の摘要欄には、耐糖能異常と判断した根拠、食事療法および運動療法を3-6カ月間行っても改善されなかったむね、および高血圧症または脂質異常症の診断名を記載する。従来は治療目的にのみ保険給付が認められていたが、疾病予防も対象となったことの意義は大きい。

3. α-GIとインクレチン効果

インクレチンホルモン(GIP, GLP-1)は食後において血糖依存性にインスリン分泌を亢進し、糖尿病の病態で亢進しているグルカゴン分泌を抑制して血糖を改善する(他稿参照)。実験動物での検討では、GLP-1は膵β細胞の増殖作用を有し、一方、糖尿病では相対的に有意となる膵α細胞の増殖を抑制することも示唆されている。GLP-1受容体は心筋にも存在し、虚血状態での心筋保護にも作用するとされる。血管細胞に働いて収縮期血圧を減弱することも示されている。したがって、これらの協調作用により、インクレチンは2型糖尿病や心血管イベントの抑制に働くことが考えられる。

通常では、糖質は分解されて上部小腸から主として吸収されるのでインクレチンホルモンは

GIPが主体となる。しかし糖尿病では、まだ詳細は明らかではないが、上部小腸のGIPのインクレチン作用は不十分であることが知られる。したがって、下部小腸のGLP-1を活用することができれば食後血糖の改善は効果的である。α-GIは糖質の分解を阻害することで腸管内の吸収を遅延させるが、この作用は同時に上部小腸のGIP分泌から下部小腸のGLP-1分泌にシフトさせる可能性を意味する(図2)。実際、ヒトでの解析では、GIP分泌が減弱し、GLP-1分泌が亢進する効果が確認されている^{6,7)}。その結果α-GIは、食後血糖自体の改善に加えて、内因性のGLP-1を動員することによって、GLP-1の直接効果として2型糖尿病の発症や進行を抑制したり、心血管イベントを低下させることに寄与している可能性が考えられる。GIPは脂肪蓄積に働き体重を増やす方向にあるが、GLP-1は食欲中枢に働いて食欲を低下させることにより体重を減弱する。したがって、内因性のGIPからGLP-1へのシフトはメタボ肥満の改善につながるかもしれない。GLP-1の血中半減期は1-2分程度と極めて短く、分解酵素であるDPP-IVがその効果を減弱させている。このことは、DPP-IV阻害薬を併用するならば、GLP-

1 効果が増強されることを意味する。したがって、 α -GIによって内因性の血中GLP-1を上昇させ、DPP-IV阻害薬の併用にてGLP-1作用を保護するという試みは新しい機序の治療コラボレーションといえよう。

4. ミグリトールによる心筋保護の可能性

現在日本で汎用されている3種類の α -GIのうち、ミグリトールは腸管上部で約半分が未変化体で吸収されるという特徴があり、腸管内での α -グルコシダーゼ阻害作用に加えて、血中を経て他臓器で発揮される体内作用が危惧される反面、他の2剤にない効果も期待できる。

心筋では虚血性変化が反復すると梗塞サイズが小さくなることが知られている(ischemic preconditioning 効果)。同効果により、ATPの保持、乳酸蓄積の抑制、 H^+ 蓄積の抑制がもたらされるが、この作用は嫌気性代謝の抑制によると考えられる。したがって、虚血心筋中のグリコーゲン分解を抑制すれば、心筋保護効果が得られる可能性が想定される。グリコーゲン分解はグリコーゲンの直鎖部分の段階的な分解(α -1,4-グルコシダーゼ)と側鎖部分の転換と

分解(α -1,6-グルコシダーゼ)の組み合わせで起こる。岐阜大学の循環器グループは、ミグリトールを実験的に作成した心筋虚血動物(ウサギ、イヌ)に種々の濃度で血中投与し、再還流後に梗塞サイズを評価した。その結果、薬剤の量依存性に有意に梗塞サイズが減少し、乳酸蓄積の抑制による心筋の保護効果が示された^{8,9)}。

したがってミグリトールでは、食後血糖の改善効果、GLP-1分泌の亢進効果、心筋への直接効果の少なくとも3効果の協調で心筋保護作用を発揮する可能性が考えられる。

おわりに

糖尿病発症ではインスリンの初期分泌が障害されて遅延型となるので、食事由来のグルコース吸収も遅らせてインスリン分泌に同調させればよいという発想から α -GIは開発された。しかし、食後高血糖は心血管イベントの重要リスクであることが確立されてから、その改善の意義は更に重要なものとなった。インクレチン効果も併せ持つという観点により、 α -GIは単なる腸管での糖吸収遅延薬という位置づけから新たな展開を見せつつある薬剤である。

■ 文 献

- 1) Risso A, et al: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E924-930, 2001.
- 2) Chiasson JL, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
- 3) Chiasson JL, et al: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290: 486-494, 2003.
- 4) Chiasson JL, et al: Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia* 47: 969-975, 2004.
- 5) Kawamori R, et al: Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 373: 1607-1614, 2009.
- 6) Lee A, et al: The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obest Metab* 4: 329-335, 2002.
- 7) Narita T, et al: Miglitol induces prolonged and enhanced glucagons-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 26: 187-188, 2009.
- 8) Minatoguchi S, et al: A novel anti-diabetic drug, miglitol, markedly reduces myocardial infarct size in rabbits. *Br J Pharmacol* 128: 1667-1672, 1999.
- 9) Uno Y, et al: The anti-diabetic drug miglitol is protective against anginal ischaemia through a mechanism independent of regional myocardial blood flow in the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32: 805-810, 2005.

日本臨牀 69 卷 増刊号 1 (2011 年 1 月 20 日発行) 別刷

メタボリックシンドローム (第 2 版)

—基礎・臨床の最新知見—

III. 成因と病態生理

メタボリックシンドローム発症基盤としての脂肪細胞機能異常

脂肪細胞の分化・増殖にかかわる転写因子

その他の転写因子 (ChREBP ほか) とその役割

飯塚勝美

ドとして肝臓で蓄えることである。ob/ob マウスと ChREBP ノックアウトマウスの交配動物では、脂肪肝が改善するものの、グリコーゲン含量の増加および肝重量の増加がみられた²⁾。白色脂肪組織に関しては重量の低下がみられたが、*Acc1* や *Fasn* はさほど変化がみられなかった。白色および褐色脂肪細胞の脂肪合成および蓄積のメカニズムを比較すると、白色脂肪細胞は肝臓や小腸で合成された血中リポタンパク質由来の脂肪酸を取り込んで蓄積するのに対して、褐色脂肪細胞はグルコースから直接脂肪合成を行う。上記の理由から白色脂肪組織の重量低下は、脂肪細胞での合成の低下というよりは摂食量の低下および肝で合成されるトリグリセリドが抑制されているためと考えられる。

3) 脂肪細胞分化への作用

3T3L1 を用いた脂肪細胞分化実験においては、ChREBP は脂肪細胞の分化に伴い 4-6 日目から発現が増加する²⁾。ChREBP ノックアウトマウスでも脂肪組織はみられることから、分化を完全に抑制することはない。興味深い事象として、ChREBP の標的遺伝子の一つである時計遺伝子 *Dec1* を 3T3L1 細胞に過剰発現させると、PPAR γ 2 の発現誘導の抑制および脂肪細胞への分化抑制がみられる⁷⁾。更に、DEC1 は ChREBP の標的遺伝子発現も阻害する⁴⁾。したがって、DEC1 は脂肪合成および脂肪細胞分化に対する負の調節因子として作用していると考えられる。

4) 分泌タンパクに対する作用

Fgf21 は肝臓や膵 β 細胞に加えて筋組織や脂肪細胞でも発現しており、肥満病態で発現が増加する *Fgf21* は、グルカゴン分泌抑制、脂肪細胞のブドウ糖取り込み作用、脂肪細胞の脂肪分解抑制作用など血糖降下作用を有する⁸⁾。肝においてグルコース刺激が ChREBP の転写活性化を介して *Fgf21* の発現を誘導する⁴⁾ことから、ChREBP が脂肪細胞でも *Fgf21* の発現に関与し、脂肪細胞の機能に影響を及ぼす可能性が示唆される。また、レプチンやアディポネクチンなどの分泌タンパクの発現への影響については今後の検討を要する。

b. Hypoxia inducible factor (HIF-1)

低酸素状態においてはブドウ糖から乳酸への変換(嫌氣的解糖)が亢進する。その際に主導的役割を果たすのが、HIF-1である。HIF-1はHIF-1 α およびHIF-1 β のヘテロダイマーである。正常酸素濃度下で、HIF-1 β は恒常的に発現しているのに対して、HIF-1 α は水酸化(プロリン水酸化酵素により)およびユビキチン化(von Hippel-Lindauによる)され、プロテアソームにより速やかに分解される。一方、低酸素濃度下ではHIF-1 α は安定化し、HIF-1 β と結合して転写因子HIF-1を形成し、血管新生、解糖系酵素、癌の転移や浸潤に関係する種々の遺伝子の転写を調節している。脂肪細胞でも低酸素状態でHIF-1の発現がみられており、後述のような肥満病態での脂肪細胞の機能変化に影響を与えると思われる。

c. Dec1/Bhlhb2/Stra13/Sharp-2

differentiated embryo chondrocyte 1(Dec1)は、bHLH homodimeric transcription repressorでE-boxに結合することが知られている⁹⁾。Dec1は、光刺激、インスリン、グルコース、TGF- β 、低酸素刺激、LXRアゴニスト、血清の除去など種々の刺激で発現誘導され、LXR、SPEBP1c、Clock/BmalおよびChREBPの転写活性を阻害することが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。その機序としては、Dec1はE-boxに結合することや他の転写因子と結合することで、E-boxに結合する転写因子の作用を阻害する。生理的な役割としては、時計遺伝子や代謝にかかわる転写因子といえる。

2. 肥満における脂肪組織の低酸素化と糖および脂質代謝への影響

a. 肥満における脂肪組織の低酸素化

脂肪組織は肥満の進行とともに酸素分圧が相対的に低くなる。例えば、血中の酸素分圧が104 mmHgのところ、一般的な組織では40-50 mmHgあるのに対して、やせマウスの白色脂肪組織では47.9 mmHg、肥満マウスでは15.2 mmHgと低い。そのうえ正常の酸素の拡散距離は100-200 μ mに対して、肥大化した脂肪細胞

満状態の脂肪組織では、低酸素状態により ChREBP の転写活性は抑制されると考えられる。

おわりに

脂肪細胞における ChREBP と HIF-1 α の役割について概説した。白色脂肪組織において ChREBP により種々のアディポカインの遺伝子発現が調節されるか興味深い。また、白色脂肪

組織と比べてグルコースからの脂肪合成が活発であるため、白色脂肪組織よりも ChREBP が活性化されている可能性が高い。褐色脂肪組織は近年成人でも高頻度に発現がみられ、治療標的として注目されている。今後、褐色脂肪組織における ChREBP の役割についての研究に興味をもたれる。

文 献

- 1) Yamashita H, et al: A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9116-9121, 2001.
- 2) Iizuka K, Horikawa Y: ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocr J* 55: 617-624, 2008.
- 3) Trayhurn P, et al: Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 100: 227-235, 2008.
- 4) Iizuka K, Horikawa Y: Regulation of lipogenesis via BHLHB2/DEC1 and ChREBP feedback looping. *Biochem Biophys Res Commun* 374: 95-100, 2008.
- 5) Iizuka K, et al: Glucose induces *Fgf-21* mRNA expression through ChREBP activation in rat hepatocytes. *FEBS Lett* 583(17): 2882-2886, 2009.
- 6) Iizuka K, et al: Hepatic overexpression of dominant negative Mlx improves metabolic profile in diabetes-prone C57BL/6J mice. *Biochem Biophys Res Commun* 379: 499-504, 2009.
- 7) Yun Z, et al: Inhibition of PPAR gamma 2 gene expression by the HIF-1-regulated gene DEC1/Str13: a mechanism for regulation of adipogenesis by hypoxia. *Dev Cell* 2: 331-341, 2002.
- 8) Kharitonov A, Shanafelt AB: FGF21: a novel prospect for the treatment of metabolic diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 10(4): 359-364, 2009.
- 9) Yamada K, Miyamoto K: Basic helix-loop-helix transcription factors, BHLHB2 and BHLHB3; their gene expressions are regulated by multiple extracellular stimuli. *Front Biosci* 10: 3151-3171, 2005.
- 10) Cho Y, et al: The basic helix-loop-helix proteins differentiated embryo chondrocyte (DEC) 1 and DEC2 function as corepressors of retinoid X receptors. *Mol Pharmacol* 76(6): 1360-1369, 2009.
- 11) Choi SM, et al: Stra13/DEC1 and DEC2 inhibit sterol regulatory element binding protein-1c in a hypoxia-inducible factor-dependent mechanism. *Nucleic Acids Res* 36: 6372-6385, 2008.
- 12) Honma S, et al: Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature* 419: 841-844, 2002.
- 13) Kim JW, et al: HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 3: 177-185, 2006.
- 14) Ahmed K, et al: An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81. *Cell Metab* 11: 311-319, 2010.
- 15) Kroner A, et al: Cross-talk between the signals hypoxia and glucose at the glucose response element of the L-type pyruvate kinase gene. *Endocrinology* 142: 2707-2718, 2001.

Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2011

2011年1月25日 発行

中外医学社

3. 糖尿病ゲノム研究の現状と展望

岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学臨床教授 堀川幸男

key words GWAS, SNP, environmental factor, epigenome, next-generation sequencer

動 向

設備的にも費用的にも全ゲノム関連解析 (GWAS) が可能になり, *TCF7L2*, *HHEX*, *CDKN2B*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *KCNQ1* などの遺伝子領域の多型で糖尿病発症との関連が認められ, 人種を超えた糖尿病感受性アリルが存在することが証明された¹⁻⁷⁾. しかし従来の糖尿病発症危険因子 (肥満, 家族歴など) に比べて, 遺伝子多型の発症予測における有用性は現時点では低いという報告もなされた⁸⁻¹⁰⁾. 今後も糖尿病感受性遺伝子アリルは増えるであろうが, 関連解析で獲得できた発症オッズ比 (易発症度) はあくまで集団でのデータであり, 個々人においてはその遺伝素因の全貌が明らかにならない限り, 正確な発症予測には活用できないことに注意すべきである. 従って現段階では糖尿病をはじめとする疾患感受性アリル同定の意義は, 発症予測というよりもむしろ疾患発症メカニズム解明への分子手がかりを与えることである. また現在の急速な糖尿病患者の増加には脂肪過量摂取, 運動不足, ストレスなどのいわゆる環境因子はもちろん, 母体肥満, 低栄養など子宮内環境などの生前環境因子も, 何らかの形で記憶され, 生後の糖尿病や肥満症の易発症性を規定していると考えられている. これら環境変化の遺伝子への取り込みの仕組みとして塩

基配列の変化を伴わないメチル化など可逆性のエピジェネティクスな遺伝子発現制御機構が想定されている. 従って今後のありふれた生活習慣病の遺伝素因解明は, 次世代シーケンサーを活用した配列変異 (SNPs) 同定のみならず, 共にあるエピゲノム変化も含めて解析を進めていかねばならないと考えられる.

A. 全ゲノム関連解析 (GWAS) から判明したこと

GWASから分かったことは, 予想に違わず2型糖尿病は異質性疾患であり, 当初の予想よりも多くの感受性遺伝子が存在することであった. しかもそれぞれの効果 (オッズ比)・浸透率は弱く, 「主働遺伝子」は見当たらないことであった. 日本人では現在まで同定された全危険アリルの2/3以上をもつ人で発症予測確率 (事後確率) が7%から約12%に上がるのみである (図1). *KCNQ1*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *GCKR*, *HNF1B*, *KCNJ11*, *PPARG*の糖尿病感受性アリルを用いた日本人の成績では, 糖尿病発症は代表的な3つの臨床形質である年齢, BMI, 性で68%の確からしきで決定できるが, そこに上記の遺伝素因を足してもそ