

特集

異所性脂肪 ー糖尿病診療における新しい視点

●異所性脂肪と2型糖尿病

1) 膵臓

植田 玲 平良 伸一郎 砂川 澄人
池間 朋己 益崎 裕章

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）



フジメディカル出版
FUJI MEDICAL PUBLISHING

〒530-0035 大阪市北区同心 2-4-17 サンワビル
TEL. 06-6351-0899 FAX. 06-6242-4480

琉球大学大学院医学研究科
内分泌代謝・血液・
膠原病内科学講座(第二内科)

植田 玲

Rei Ueda

平良 伸一郎

Shin-ichiro Taira

砂川 澄人

Sumito Sunagawa

池間 朋己

Tomomi Ikema

益崎 裕章

Hiroaki Masuzaki

●異所性脂肪と2型糖尿病 1) 膵臓

Keywords

- 脂肪毒性
- インスリン抵抗性
- インスリン分泌能
- 遊離脂肪酸
- メタボリック
シンドローム

肥満、メタボリックシンドロームの増加は、わが国全体が抱える大きな社会的・医療的問題である。蓄積予備能を超えた余剰エネルギーは、内臓脂肪のみならず、肝臓や骨格筋における脂肪蓄積、つまり異所性脂肪となり、種々の組織機能不全、高インスリン血症から肥満(減量困惑性)や動脈硬化・耐糖能異常、心血管病の進展・悪化に関与している。2型糖尿病において、慢性的な高血糖・遊離脂肪酸は膵β細胞機能を低下させ、糖毒性と脂肪毒性は互いに悪化させる関係にあり、β細胞機能障害やアポトーシスが進行しβ細胞量が漸減していくことが知られている。

肥満の改善が治療の前提となるが、実施継続はしばしば困難を極めるため、日常の食生活に無理なく取り入れられる安全で手軽な抗肥満食品の探索・開発が期待される。

わが国における2型糖尿病と異所性脂肪の疫学

2010年の人口動態統計(厚生労働省)の発表によると、わが国において死亡数と死亡率の多い疾患は、①がん(35万3,499人, 29.5%), ②心疾患(18万9,360人, 15.8%), ③脳血管障害(12万3,461人, 10.3%), ④肺炎(11万8,888人, 9.9%)であった。心疾患と脳血管障害をあわせた死亡数は全体の26.1%を占める。日本人の死因で多いのはがん, 心疾患, 脳血管疾患(2009年人口動態統計)である。欧米では糖尿病と虚血性心疾患の関連についての研究報告が多数存在するが、日本人における大規模臨床研究はいまだエビデンスの構築には十分とは言えない現状にある。日本人を対象としたひとつの多目的コホートの報告によると、全虚血性心疾患の発症の割合は正常群に比べ糖尿病群で約3倍に高まり、境界型においても1.65倍という結果であった¹⁾。

かつて長寿県と認識されていた沖縄県では、肥満率が男女とも1位、糖尿病の合併症による死亡率も2005年に男女とも全国1位になり、「2010年都道府県別生命表」においても依然、その傾向が続いている。この背景として欧米型生活習慣の浸透にともなう肥満の蔓延が最も影響していると考えられている。肥満、メタボリックシンドロームの増加は沖縄県のみならずわが国全体が抱える大きな社会的・医療的問題²⁾であり、糖尿病患者の血糖コントロールの質をさらに改善し、QOLを高め、血管合併症の進展を阻止することは急務の課題である³⁾。

日本人は一般的に皮下脂肪蓄積能が低いと考えられており、とくに男性や閉経後女性は内臓脂肪が蓄積しやすい傾向が認められる。皮下脂肪の蓄積予備能を超えた余剰エネルギーは、内臓脂肪のみならず、肝臓や骨格筋における脂肪蓄積につながっていく⁸⁾。

正常状態ではごく少量の脂質しか含まれていない「非脂肪組織」、つまり心臓、肝臓、骨格筋、膵臓に過剰に、かつ、慢性的に蓄積した脂肪は異所性脂

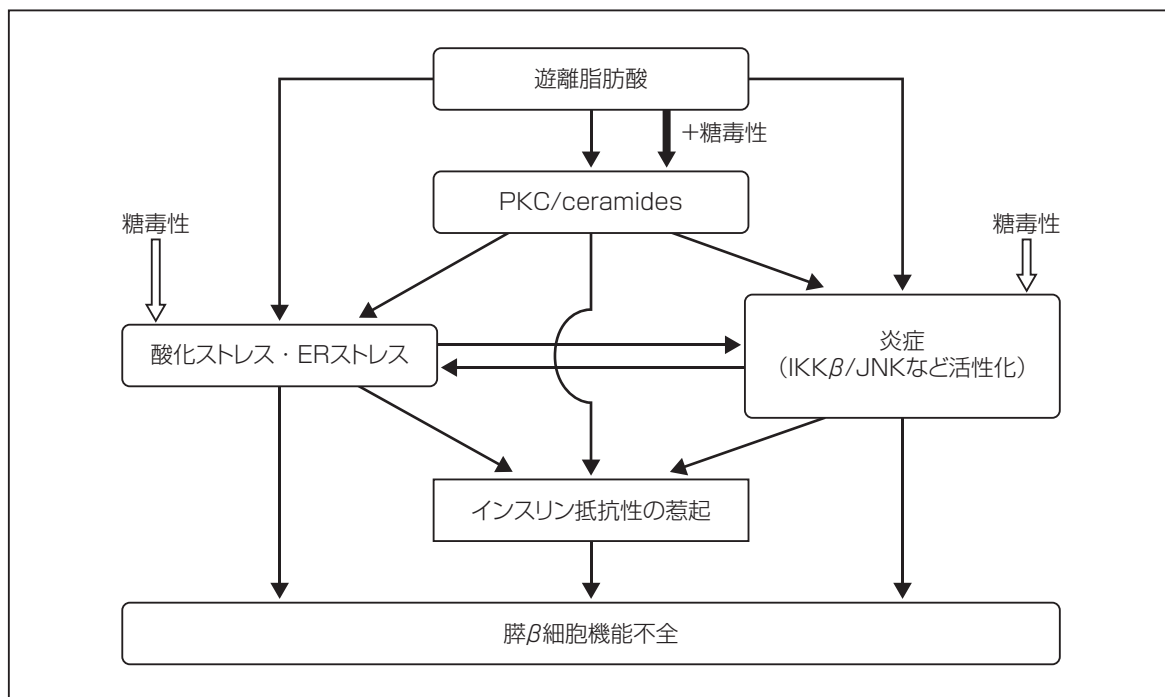
肪とよばれ、メタボリックシンドロームにおける異所性脂肪はインスリン抵抗性や膵β細胞機能不全をはじめ、種々の組織機能不全を招き、高インスリン血症は肥満(減量困惑性)や動脈硬化・耐糖能異常、心血管病の進展・悪化に関与している。

膵β細胞内および周囲の脂肪蓄積が引き起こす代謝障害

2型糖尿病において、慢性的な高血糖はブドウ糖毒性を引き起こし、酸化ストレスによる膵β細胞不全を引き起こす。一方、慢性的に上昇した遊離脂肪酸は高血糖と相まって膵β細胞機能を低下させ(狭義の脂肪毒性)、糖毒性と脂肪毒性は互いに悪化させる関係にある⁴⁾。

脂肪毒性は機能的障害と構造的障害に分けられる。遊離脂肪酸の過剰による持続的な脂肪蓄積がもたらす膵β細胞容量の減少は構造的障害であり、遊離脂肪酸が膵β細胞の再生能を障害することも注目される(図・1)^{5, 6)}。遊離脂肪酸それ自体の一部はβ細胞の脂肪酸受容体に作用してグルコース応答性インスリン分泌を刺激するが、一方で慢性的な高遊離脂肪酸血症、および、β細胞内あるいはβ細胞周囲に慢性的に過剰に蓄積した脂肪はβ細胞のアポトーシスを促進することが知られている(小胞体ストレス)。

ヒトにおける膵臓内脂質含量は、肥満の程度(BMI)に比例して増加することがCTを用いた研究⁷⁾から報告されている。1H-MRS法は非侵襲的に骨格筋や肝臓の細胞内脂質を定量する方法として確立しているが、膵臓の細胞内・細胞外の脂質蓄積の評価については、膵島細胞が膵臓全体の約2%程度の容量しかないために、1H-MRSで測定できる膵の脂質容量はおもに膵島細胞以外のものと考えられている⁸⁾。従来、膵臓の脂質含量が加齢や肥満に関連するという報告が主であったが、インスリン抵抗性との関連性を検討した研究によると、IFGやIGTの患者で



図・1 遊離脂肪酸により膵β細胞の機能不全が引き起こされるメカニズム(高脂肪食を用いた実験)

標的細胞内のIKK β (inhibitor of nuclear factor- κ B kinase- β) 経路、JNK (c-jun N末端プロテインキナーゼ) などの炎症シグナルのトランスデューサーによるインスリン受容体基質のセリンリン酸化を介してインスリン抵抗性を惹起、また炎症や酸化ストレスそのものと細胞障害性に作用すると考えられる。

(文献6より改変)

は健常群と比べて膵臓脂質含量が増加していたことが明らかになっている。しかし、この研究ではβ細胞機能との直接的な関連性は認められなかった⁸⁾。

このように、肥満にともなう内臓脂肪や異所性脂肪の増加は膵β細胞内外の脂肪蓄積の増加とも関連していることが臨床的に明らかになってきている。筆者らのグループのCTを用いた最近の臨床研究では、腹部に位置する種々の骨格筋のCT値が内臓脂肪面積と負の相関を示すことから、メタボリックシンドローム症例の多くでは、腹部骨格筋脂肪蓄積と内臓脂肪蓄積が共存しており⁹⁾、異所性脂肪蓄積を簡便に評価するツールとして臍高位CTの臨床的意義が注目される。

一方、慢性的に過剰なグルコースに曝されるとβ細胞機能は障害され(膵β細胞糖毒性)、高濃度の遊離脂肪酸の慢性曝露による血糖センシングの異常・インスリン分泌 (glucose-stimulated insulin secretion: GSIS) の異常と相まってアポトーシスが進行し、β細胞量が漸減していく。

インスリンはホルモン感受性リパーゼを介して脂肪細胞から中性脂肪が分解され、遊離脂肪酸として血中に放出される「lipolysis」のプロセスを抑制している。種々の臓器、種々の病態でlipolysis活性は大きく異なっており、とりわけ、肥満の内臓脂肪組織では遊離脂肪酸放出能が最も亢進していると言われている。肥満の病態では内臓脂肪の脂肪細胞やマクロファージから種々のサイトカイン・ケモカインが放出さ

れており、これらが惹起する慢性炎症によってもインスリン抵抗性や膵β細胞機能不全が生じるメカニズムも重要である¹⁰⁾。

3

異所性脂肪蓄積改善の方策

食事と運動、ストレスコントロールと生体リズム障害の是正を主軸とする生活習慣の改善は、薬物治療の効果を高めるためにも不可欠であるが、実施継続はしばしば困難を極める。食欲調節をつかさどる視床下部では慢性的な高脂肪食習慣によって小胞体(ER)ストレスが惹起され、亢進した視床下部のERストレスがさらに高脂肪食に対する嗜好性を高めるといふ悪循環を形成することが明らかになってきた¹¹⁾。本研究では玄米に高濃度かつ特異的に含まれるγオリザノールの摂取によって高脂肪食に対する嗜好性が顕著に軽減され、高脂肪食肥満が改善できることが示された。このように、日常の食生活に無理なく取り入れられる安全で手軽な抗肥満食品の探索や開発も重要な課題である。玄米食は食後高血糖や食後高インスリン血症の改善効果が大きいので、「膵β細胞の保護」と「異所性脂肪蓄積の改善」両面での効果が期待できる。

文 献

- 1) Saito I et al: Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPEC) study. *Atherosclerosis* 216: 187-191, 2011
- 2) 田中秀明: 沖縄県医師会報. 平成15年度国民健康・栄養調査, 沖縄県基本健康調査42: 67-73, 2006
- 3) 砂川博司: 沖縄県医師会報 43: 78-79, 2007
- 4) Poitout V, Robertson RP: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 143(2): 339-342, 2002
- 5) Shimabukuro M et al: Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(5): 2498-2502, 1998
- 6) Giacca A et al: Lipid-induced pancreatic β-cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 300(2): E255-262, 2011
- 7) Saisho Y et al: Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 20(8): 933-942, 2007
- 8) van der Zijl NJ et al: Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2): 459-467, 2011
- 9) Taira S et al: Lipid Deposition in Various Sites of the Skeletal Muscles and Liver Exhibits a Positive Correlation with Visceral Fat Accumulation in Middle-Aged Japanese Men with Metabolic Syndrome. *Internal medicine*, 2013(in press)
- 10) Ehses JA et al: Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* 56(9): 2356-2370, 2007
- 11) Kozuka C et al: Brown rice and its component, γ-oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes* 61(12): 3084-3093, 2012

Profile

植田 玲 うえだ れい

長崎大学医学部卒業, 琉球大学第2内科入局。天理よろづ相談所病院内分泌内科をへて2011年琉球大学第2内科助教。