

4

特集 糖尿病と遺伝子

ミトコンドリア遺伝子異常

鈴木 進

太田西ノ内病院 副院長, 糖尿病センター長

ミトコンドリアは真核細胞が持つ細胞内小器官で、1細胞に数個～数10個存在し、酸化的リン酸化によりATPを産生する呼吸鎖系を有する。ミトコンドリアは、①エネルギー産生、②熱産生、③活性酸素産生、④Ca²⁺シグナリング、⑤中間代謝制御、⑥アポトーシスの制御など、多彩な生理機能の制御に中心的な役割を果たしている。このミトコンドリア機能と糖尿病の関連性を直接的に明らかにしたのが、1992年のミトコンドリアDNA (mtDNA) 変異による糖尿病の発見である¹⁾。その後、インスリン分泌におけるシグナル発生源としてのミトコンドリアの役割について急速に理解が進んできた。さらにインスリン抵抗性や慢性合併症にミトコンドリアの機能低下が関与することが明らかになった。ミトコンドリア機能とインスリン分泌、インスリン抵抗性や慢性合併症に関する最近の知見を紹介し、糖尿病の病態におけるmtDNA異常の役割を概説したい。

インスリン分泌

インスリンの分泌機構

グルコースは膵β細胞に取り込まれ、グルコキナーゼによりグルコース6リン酸に変換、解糖系でピルビン酸まで分解される(図1)。生成されたピルビン酸はミトコンドリアに取り込まれ、ピルビン酸脱水素酵素(PDH)とピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)によってTCAサイクルに入る。PDHはTCAサイクルにアセチルCoAの形で2つの炭素を供給し、その炭素はオキサロ酢酸と結合してサイクルの最初の化合物であるクエン酸を生成する。この炭素がTCAサイクルを一巡する過程で酸化され、還元当量であるNADHとFADH₂が生成される。NADHとFADH₂は、ミトコンドリア電子伝達系の基質として供給され、電子がこの系を流れる過程で、ミトコンドリア内膜の内と外にマトリックス側が負となる電位差が形成される。最

近、グルコース代謝とインスリン分泌応答の律速過程が、ミトコンドリア内膜の電位差形成であることが報告された。この電位差をエネルギー源として、ミトコンドリア内膜のATP合成酵素が、H⁺のミトコンドリア内再流入とカップルしてミトコンドリア内でADPからATPを産生する。産生されたATPは、ATP/ADP translocaseを介して細胞質に運びだされ、細胞質のATP/ADP比が上昇する。ATP/ADP比上昇によりATP感受性カリウム(K_{ATP})チャネルが抑制され、細胞膜のK⁺に対する透過性が低下し、脱分極が起き、電位依存性Ca²⁺チャネルが開いてCa²⁺が大量に流入する。細胞内Ca²⁺の上昇によってインスリン分泌顆粒の開口放出が起こる。

一方、PCはオキサロ酢酸としてトリカルボン酸の骨格そのものを供給する。これはミトコンドリアがTCAサイクル中間体の形でトリカルボン酸骨格を細胞質へ放出するのを補う経路である。膵β細胞ではPCの活性が非常に高い。これは、膵β細胞ではTCAサイクル中間体の細胞質への放出がさかんに行われていることを反映していると考えら

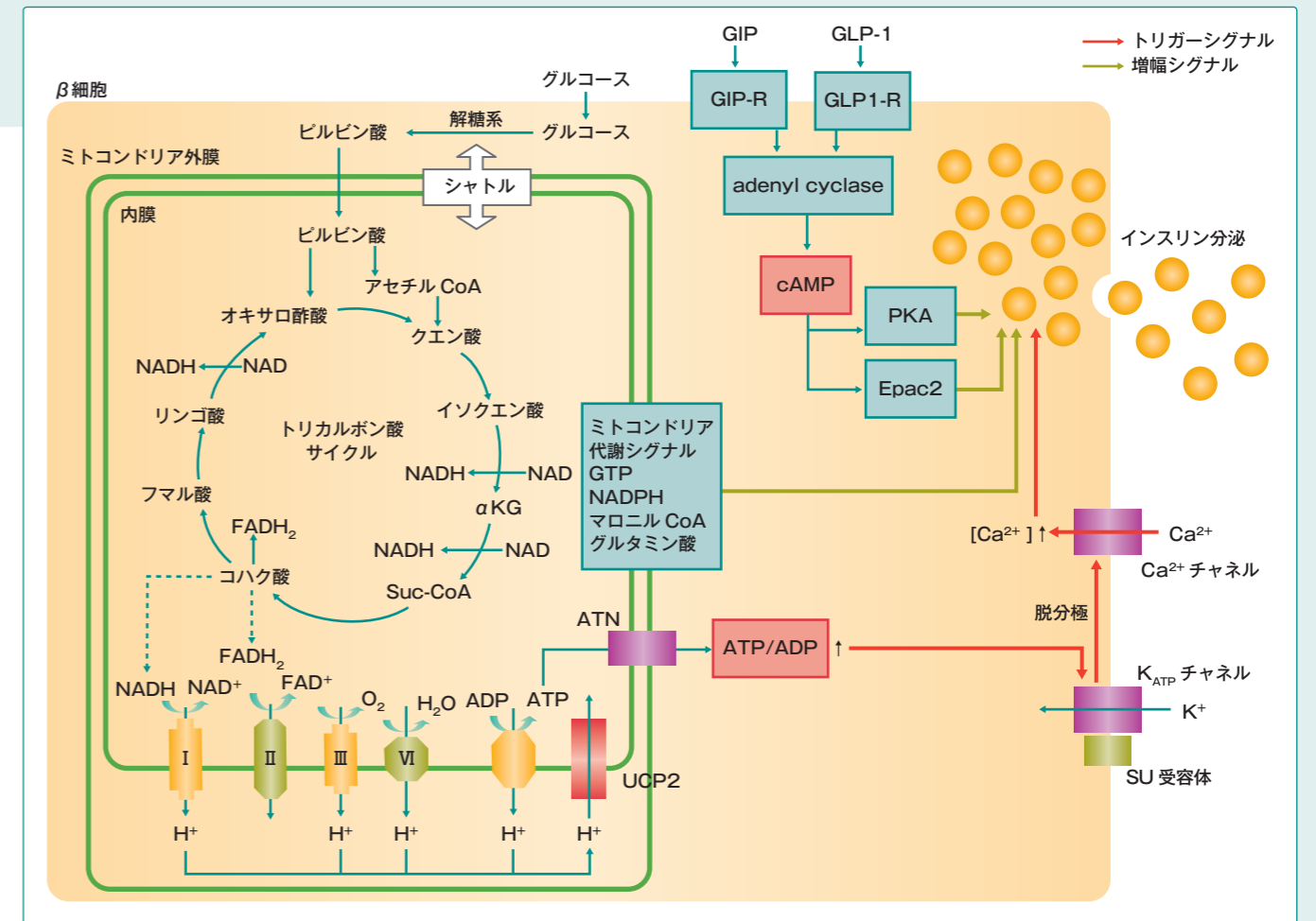


図1 ミトコンドリア機能とインスリン分泌の関連

れている。

K_{ATP}チャネルの閉鎖とカルシウム濃度の上昇によって引き起こされるインスリン分泌応答は一過性のものであり、持続性のインスリン分泌となるにはK_{ATP}チャネル非依存性のインスリン分泌機構が必須である²⁾。膵β細胞は、この2つの機構を介して血中グルコース動態に応じたインスリンの分泌を達成すると考えられている。このK_{ATP}チャネル非依存性のインスリン分泌制御機構について、詳細は不明である。TCAサイクル中間体としてミトコンドリアから生成・放出される分子が分泌シグナルの候補として考えられる。

インクレチン

インクレチンは栄養素の摂取により消化管から分泌され、インスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称である。gastric inhibitory polypeptide (GIP) と glucagon-like

peptide-1 (GLP-1) が代表的なインクレチンである。インクレチンによるインスリン分泌は食後インスリン分泌応答の約50%を占めると報告されており、食後の糖代謝に重要な役割を果たしている。栄養素の摂取とともに、小腸のK細胞とL細胞からそれぞれGIPとGLP-1が分泌され、膵β細胞のGIP受容体とGLP-1受容体に結合し、アデニルシクラーゼを活性化させ、細胞内cyclic AMP (cAMP)を増加させる。このcAMPの上昇が、cAMP-dependent protein kinase (PKA)とEpac2を活性化させ、グルコースによるK_{ATP}チャネル依存性、K_{ATP}チャネル非依存性の細胞内カルシウムの上昇に伴って、インスリン分泌を増強させる。逆に、グルコースによるK_{ATP}チャネル依存性、K_{ATP}チャネル非依存性の細胞内カルシウムの上昇がないときは、インスリン分泌を増加させない。