

糖尿病の成因と病態： 2型

永礼智基¹⁾，春日雅人²⁾

1) 国立国際医療研究センター研究所 分子代謝制御研究部

2) 国立国際医療研究センター 研究所長，糖尿病研究センター長

2型糖尿病の成因には、大きく分けて遺伝要因と環境要因がある。遺伝要因に関してはゲノムワイド関連解析 (genome wide association study ; GWAS) を行うことにより、多因子遺伝子である糖尿病感受性遺伝子の同定も可能となった。

また、2型糖尿病の病態の根底にあるものは相対的なインスリンの作用不足であるが、これはインスリン分泌不全とインスリン抵抗性がさまざまな程度で混在して成立するものである。このインスリン抵抗性に関してはメタボリックシンドロームで知られるように、多くの場合その上位に肥満が存在し、それに伴うアディポカインの異常が存在することが明らかとなった。

今後はこのような2型糖尿病の成因や病態に関する新たな知見が、疾患の発症予防や治療法に反映されることが期待される。

はじめに

糖尿病とは慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患群であり、さまざまな病型に分類されるが、共通して認められるのは「インスリンの作用不足」である。このインスリンの作用不足により、糖代謝のみならず脂質・蛋白質などの代謝に広範な異常をもたらし、最終的には急性・慢性の合併症を引き起こすといえる。インスリンの作用不足に関して、1型糖尿病がインスリンの絶対的な不足であるのに対し、2型糖尿病はインスリンの相対的不足であるといえる。すなわちインスリンの作用とは、全身の各臓器におけるインスリンの感受性と膵β細胞からのインスリン分泌量によって規定されるが、2型糖尿病の初期にはインスリンの感受性の低下 (インスリン抵抗性) が存在するものと考えられている。その結果、膵β細胞は代償性にインスリンを過剰分

泌することによりインスリンの作用不足を補おうとするが、最終的にはこのインスリンの過剰分泌が膵β細胞の疲弊を招き、インスリン分泌障害を経て2型糖尿病を発症すると考えられている (図1)¹⁾。したがって2型糖尿病とは、さまざまな程度のインスリン抵抗性とインスリン分泌不全が混在した病態であるといえる。ただし、日本人を含めた東アジア人に関しては、インスリン抵抗性が強くなくても、あるいは存在しなくても、インスリン分泌が低下することも多いと考えられている。したがって、代償性にインスリンを過剰分泌する時期が存在しないとの成績もある。

2型糖尿病の成因

2型糖尿病の成因については、遺伝要因と環境要因に分けて考えられる。しかし、両者は密接に関係しており、い

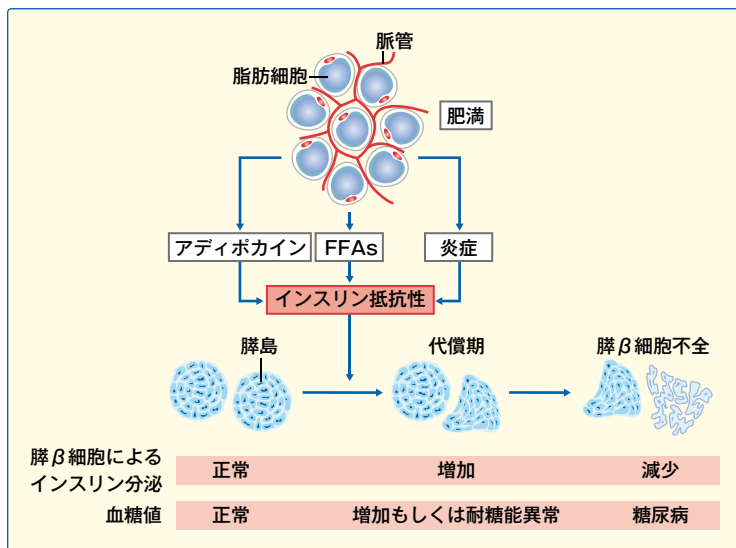


図1 2型糖尿病の発症機序(文献¹⁾より改変)

2型糖尿病の初期にはインスリン抵抗性が存在し、これにより膵β細胞は代償的にインスリンの分泌を亢進させている。しかし最終的には十分量のインスリンを分泌できなくなり、2型糖尿病を発症する。

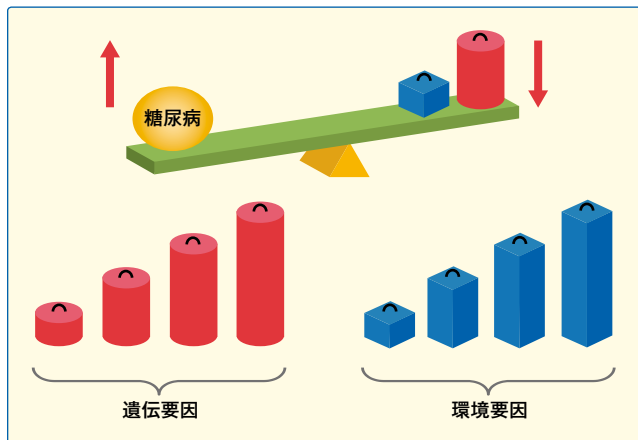


図2 2型糖尿病の発症

2型糖尿病は複数の遺伝因子と環境因子が重なり、ある一定レベルを超えると発症する。

くつかの遺伝的要因に環境的要因が加わって発症する多因子疾患であるといえる。遺伝的要因については、2型糖尿病の家族内発症が多いことや、1卵性双生児では2型糖尿病の一致率が高い²⁾ ことから明らかであるが、ある単一遺伝子の異常による2型糖尿病はむしろまれである。すなわち、いくつかの遺伝的要因を有し、かつそこに環境的要因が加わることで2型糖尿病は発症するものと考えられている(図2)。

遺伝的要因～単一遺伝子異常による糖尿病

厳密には2型糖尿病には分類されないが(表1-III Aにあたる)、単一遺伝子異常による糖尿病に関してここで述

表1 糖尿病の成因分類(日本糖尿病学会雑誌より改変)

I. 1型糖尿病(β細胞の破壊、通常は絶対的インスリン欠乏に至る)
A. 自己免疫性
B. 特発性
II. 2型糖尿病(インスリンの相対的不足をきたすもの)
III. その他の特定の機序、疾患によるもの
A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
B. 他の疾患、条件に伴うもの
(1) 膵外分泌疾患
(2) 内分泌疾患
(3) 肝疾患
(4) 薬剤や化学物質によるもの
(5) 感染症
(6) 免疫機序によるまれな病態
(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
IV. 妊娠糖尿病

べる。すなわち、ある遺伝子異常により環境要因の影響をあまり受けずに糖尿病を発症するものであるといえる。このため、ここに分類される糖尿病はメンデルの遺伝形式をとることが多い。

Mature-onset Diabetes of the Young (MODY)

2型糖尿病を発症するが発症年齢が若く(25歳以前)、かつ常染色体優性遺伝するものの総称である。さまざまな単一遺伝子異常の総称であるため、糖尿病の重症度もさまざまである。現在のところ、MODYの原因遺伝子として同定されたものは6種類あるが、いずれもインスリン抵抗性よりはインスリン分泌が大きく障害されている。また、これら6種類に含まれないMODYも数多く存在し^{3,4)}、今後新たな原因遺伝子が同定されるものと期待される。

ミトコンドリア遺伝子異常

ミトコンドリアはエネルギー代謝などに関与する細胞内小器官であるが、ゲノムDNAとは別のミトコンドリアDNA(ミトコンドリア遺伝子)でコードされる蛋白質により一部構成されている。このミトコンドリアDNAは母方のみから伝えられるため、ここに変異が生じると母系遺伝形式をとる。また、変異ミトコンドリアの比率は細胞や組織によって異なるため、障害される組織や程度は多彩である。すなわち、ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病は、①若年発症(20～30歳代)の糖尿病で肥満はない、②母系遺伝形式、③感音性難聴を高率に合併する(90%)、④心筋症や脳症を合併することがある、などの特徴が挙げられる。