

I-1

特集 糖尿病と心疾患—基礎と臨床—

I. 糖尿病と心臓病の基礎

心臓における糖・脂質代謝

島袋充生

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管病態医学分野 特任教授

2型糖尿病患者では、インスリン分泌とインスリン作用のミスマッチによる糖・脂質代謝の異常が、全身の慢性合併症を引き起こす。2型糖尿病の代表的な死因である心不全は¹⁾、冠動脈疾患や高血圧症を伴わない場合でも起こることが知られ、糖尿病に伴うなんらかの心筋障害の存在が示唆されている²⁾。この心筋障害には、カルシウムハンドリングの異常、レニン・アンジオテンシン系の異常、心筋代謝異常など、複数のメカニズムの関与が想定されている。絶え間なく収縮・弛緩を繰り返す心臓は大量のATPを必要とし、ATPは主としてミトコンドリアの酸化的リン酸化により供給される³⁾。しかし、糖尿病患者の心臓ではなんらかの機序でATP産生が障害され、心収縮効率(cardiac efficiency)の低下が起こる。本稿では、糖尿病による糖・脂質代謝異常および心臓リモデリングについてまとめた。

健常人の場合

安静時の冠血流量は75～80 ml/100 g/分(心拍出量の5%)であり、主として心筋の興奮収縮連関に利用される(図1)。心臓の酸素利用率は全身の70～80%に及ぶ(腎臓・肝臓・脳の酸素利用率は10～20%)。心筋酸素消費量が最大となる運動時、冠血流量は4～5倍に達し、酸素利用率も90%近くになる。定常状態では、ATPの90%がミトコンドリアの好気性酸化的リン酸化により供給される(図2)。心筋細胞では、脂肪酸、グルコース、ケトン体、乳酸およびアミノ酸を基質としてATPを産生する。心筋細胞で代謝される基質選択は、供給状態と状況により変化する(metabolic preference, metabolic flexibility)⁴⁾。この代謝的適応は、基質濃度、ホルモン、酸素濃度、心仕事量により調整され、ATP産生は絶え間なく維持される。

脂質代謝

健常人の心筋細胞では、主に長鎖脂肪酸を基質としてエネルギーを産生しており、ATP産生の60～70%を占める⁵⁾。長鎖脂肪酸は、アルブミンに結合した遊離脂肪酸(non-esterified fatty acid, free fatty acid)、あるいはカイロミクロンや内因性に産生されたVLDLリポ蛋白中のトリグリセリドから、心筋細胞内に取り込まれる⁵⁾。カイロミクロン、VLDLリポ蛋白中のトリグリセリドは血管内皮に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)により遊離脂肪酸に加水分解され、心筋細胞に供給される。心筋細胞は、VLDLよりも遊離脂肪酸あるいはカイロミクロン由来の脂肪酸を取り込みやすいという選択機構がある⁶⁾。長鎖脂肪酸は、転送蛋白(fatty acid translocase [FAT/CD36], plasma membrane fatty acid binding protein [FABPpm], fatty acid transport proteins [FATP1 and 6])により細胞質に転送される。FAT/CD36に

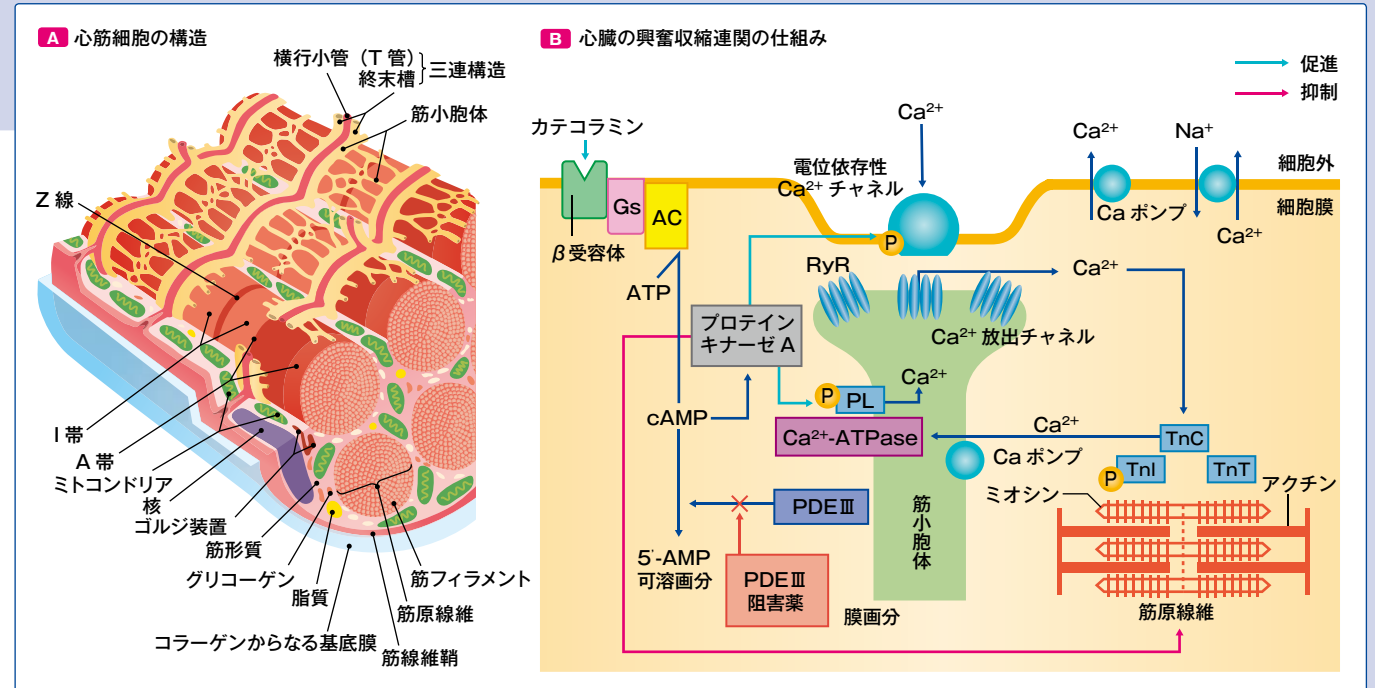


図1 心臓の興奮収縮連関

Gs: 促進性GTP結合蛋白, AC: アデニル酸シクラーゼ, P: リン酸, PL: ホスホリラン, RyR: リアノジン受容体, TnC: トロポニンC, TnI: トロポニンI, TnT: トロポニンT

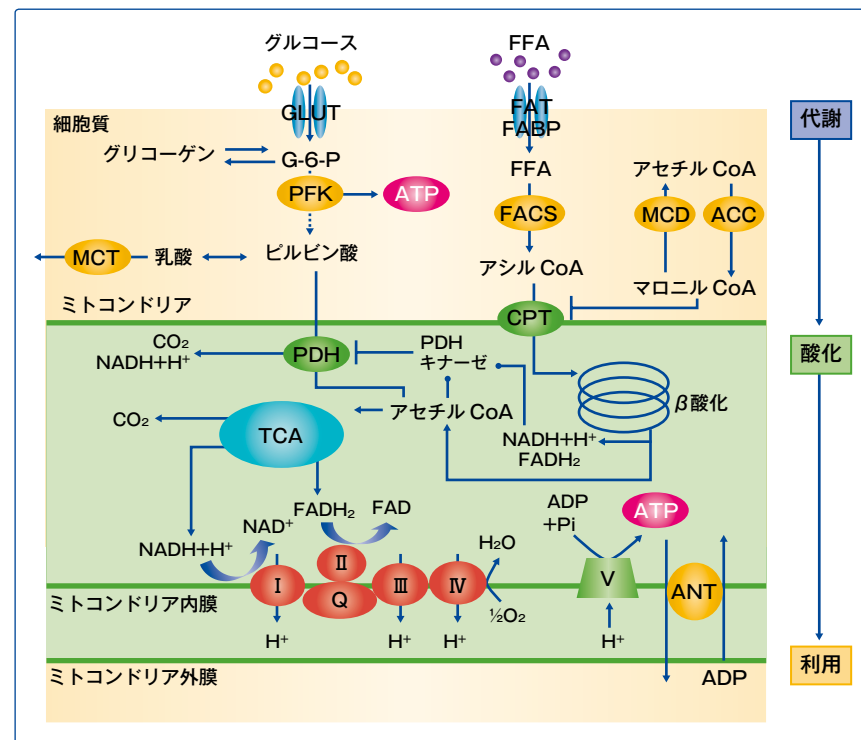


図2 正常心筋におけるエネルギー代謝

よる脂肪酸取り込みは、インスリンやAMP-activated protein kinase (AMPK) 刺激薬で増加する⁷⁾。細胞内の長鎖脂肪酸はエステル化されてlong chain fatty acyl co-enzyme A (アシルCoA)となり、心臓の代謝要求に

応じてミトコンドリアで酸化的リン酸化されるか、脂肪プールに貯蔵される。ミトコンドリアのアシルCoA取り込みはcarnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1)により調整され、β酸化経路の律速段階となる⁸⁾。β酸化経路は、