

〔座談会〕

糖尿病と合併症

糖尿病の成因と治療, 合併症をめぐる話題



〔司会〕

門脇 孝

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

羽田 勝計

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授



稲垣 暢也

京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

植木浩二郎

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授



2型糖尿病の成因と病態についての最近の進歩 ～遺伝因子と環境因子～

門脇 「月刊糖尿病」の創刊号の座談会をはじめたいと思います。

創刊号のテーマは「糖尿病とその合併症－臨床と研究の進歩」で、この「月刊糖尿病」を創刊するにあたって、「糖尿病」の進歩と各領域の今後展開について取り上げられています。今日はそのなかでもいくつかトピックスを絞り、編集委員の先生方にご参加いただいて座談会を行います。

最初に糖尿病の成因と病態についての最近の進歩についてお話を伺いたと思います。とくに糖尿病のなかでも、わが国で90%をしめる2型糖尿病に焦点を合わせていきたいと思います。

2型糖尿病はインスリン分泌低下に

インスリン抵抗性が加わって、インスリン作用不足の結果、持続性の高血糖が起こる病態と考えられます。ここには遺伝子と環境因子が関与しますが、稲垣先生「インスリン分泌低下についての最近の進歩」について要点をお願いします。

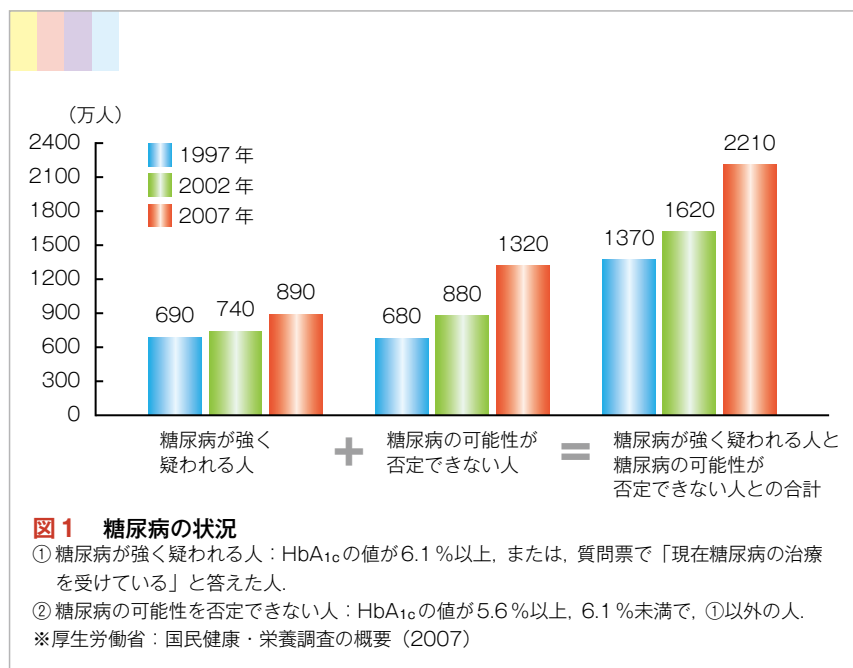
インスリン分泌低下について

稲垣 最近のわが国における糖尿病患者さんの数はいまだにとどまることなく増えています。平成19年の厚生労働省の実態調査によると、糖尿病患者の数は890万人、5年前の平成14年と比較しても150万人増加し、平成9年

と比較しても200万人増加しています(図1)。

わが国での糖尿病患者さんのBMIはだいたい24ということで、これはアメリカ人で32、ヨーロッパ人で30程度です。欧米と比較して考えると「日本人の糖尿病は相対的に痩せ型である」といえます。しかしながら、人口における糖尿病患者の比率は、日本と欧米においてほとんど変わりません。

これまでの小坂樹徳先生、清野裕先生らのご研究によりますと、日本人ではインスリン分泌が欧米人と比べてかなり低く、大体半分程度であるといわれています。一方でインスリン抵抗性は欧米人に比べ比較的痩せ型というこ



ともあり, 相対的に少ない。基本的に日本人はインスリン分泌がよくない人種だといわれています。それに加えて, 先程門脇先生からお話がありました, 遺伝因子に, 最近における食生活の欧米化, 運動不足, ストレスの増加など, 環境因子が加わり, 糖尿病が増加していると考えられます。

次に遺伝因子に関して述べます。もともと単一遺伝子の異常で糖尿病が起こるのは, 2型糖尿病の数%だと考えられており, そのような原因遺伝子として, これまでに10種類程度の遺伝子が知られています。それ以外の多くの場合は多因子異常によるものと考えられておりますが, とくにトピックスとしましては, 最近の genome wide association study (GWAS) によって, ここ数年の間に次々と2型糖尿病に関

連する遺伝子が明らかとなってきています。

そのなかで日本人ではKCNQ1という遺伝子が2型糖尿病の発症に大きく寄与しているということが春日雅人先生, 安田和基先生, 門脇孝先生らのグループによって明らかにされていきます。とくに欧米人に比べて日本人においてKCNQ1の遺伝子がとくに強く関連しているといわれており, 「なぜ日本人でインスリン分泌が相対的に悪くて, 糖尿病を発症しやすいのか」という疑問に対するひとつの道筋がみえてきたのではないかと思います。ただ, KCNQ1ですべてが説明がつかないで, 今後とくに日本人の2型糖尿病発症にかかわる遺伝子をさらに明らかにしていく必要があります。

門脇 日本人のインスリン分泌低下の

体質がベースにあって, 肥満はそれほど強くなくても糖尿病が欧米並みの有病率となっているのですね。また, インスリン分泌低下の原因遺伝子の一端も解明されました。一方, 糖尿病がこの何十年かの間に著しく増加しているのは, 環境因子が直接の引き金になっているように考えられます。

次に植木先生から, そのインスリン抵抗性のメカニズムについて内臓脂肪やアディポカインのことも含めてお話いただければと思います。

インスリン抵抗性のメカニズム: 内臓脂肪・アディポカイン

植木 先程稲垣先生からお話がありましたように, 日本人は比較的BMIは大きくなく, いわゆる「小太りタイプ」が多いのですが, 小太りタイプとはいえ肥満が増えているという事実が糖尿病増加の原因となっており, とくに「内臓脂肪の増加」が糖尿病の重要な誘因と考えられています。

肥満状態では, 内臓脂肪からさまざまな生理活性物質・いわゆる「アディポカイン」の分泌が増えますが, そのなかでも「インスリン抵抗性を惹起するような炎症性サイトカイン」いわゆる「悪玉アディポカイン」が増え, 逆にやせているときは多く分泌されていた「アディポネクチン」のような「糖・脂質代謝を良好にコントロールする善玉アディポカイン」が減っ