

10

特集 2型糖尿病治療の新時代 —治療薬選択のパラダイムシフト

治療薬の作用機序, 特徴, エビデンス 4) チアゾリジン薬

洪 尚樹

洪内科クリニック 院長

チアゾリジン薬は核内受容体型転写因子PPAR γ のリガンドであり、PPAR γ が脂肪細胞にとくに多く発現していることから、その主な作用部位は脂肪細胞で、善玉アディポカインであるアディポネクチンを増加させ、インスリン抵抗性を惹起する悪玉アディポカインを低下させることで、インスリン抵抗性を改善する。また、チアゾリジン薬には血糖改善作用ばかりでなく、血管壁に対する直接作用を有することや、抗炎症作用や抗酸化ストレス作用などを介して多彩な抗動脈硬化作用があることも、動物実験のみならず多くの臨床研究でも明らかにされてきており、心血管病の発症予防が主要な治療目的となってきた2型糖尿病治療薬の基本となる薬として位置づけられている。

内臓肥満とインスリン抵抗性

過食や運動不足などによるエネルギー摂取過剰では、余剰エネルギーは皮下脂肪に運ばれ、中性脂肪として蓄えられる。この余剰エネルギーが皮下脂肪に蓄えられている間は、脂肪細胞機能は健全であり、肝臓や骨格筋などの他のインスリン作用組織に脂肪沈着は起こらず、全身のインスリン感受性にも異常はきたさない。皮下脂肪のエネルギー貯蔵能力はこれまでは無限と考えられてきたが、現在では皮下脂肪エネルギー貯蔵能は遺伝的に規定されていて、有限であることが明らかになった。皮下脂肪の貯蔵能力を超えて過剰摂取されたエネルギーが内臓脂肪に運ばれて蓄えられるために、過食と運動不足が内臓肥満をもたらし、メタボリックシンドロームが発現する。内臓脂肪は皮下脂肪とは異なり脂肪代謝がさかんで、脂肪の合成

と分解がさかに行われるため、大量の遊離脂肪酸(FFA)が放出され、インスリン抵抗性が発症する(図1)。

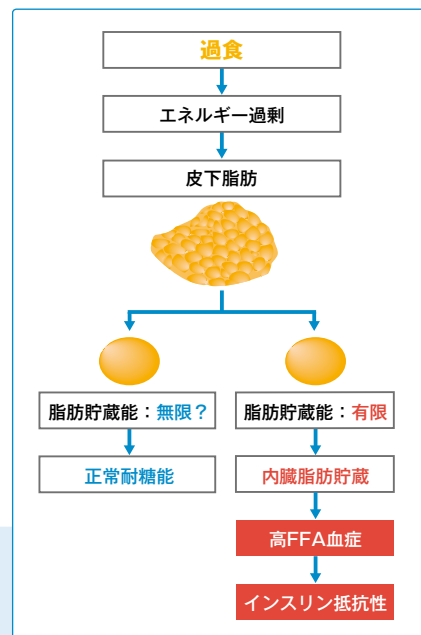


図1 過食と内臓肥満

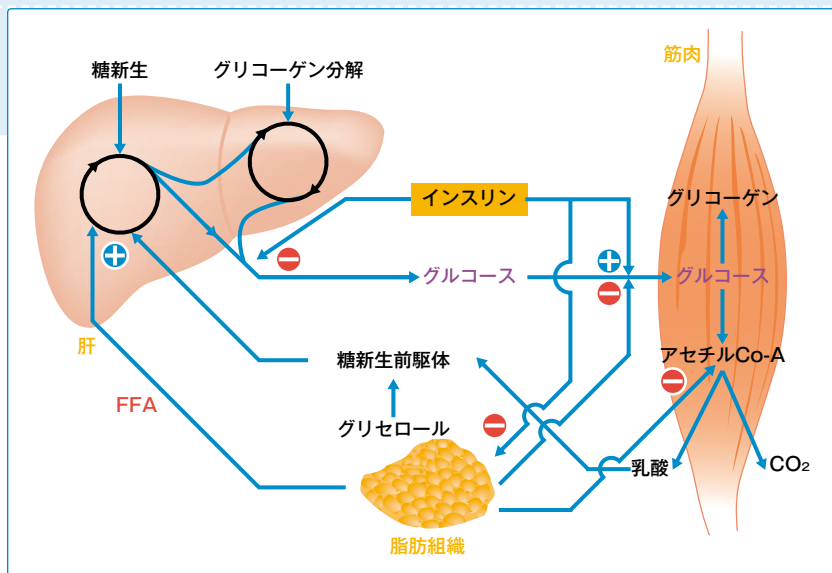


図2 肝臓および脂肪組織, 筋肉組織における糖, 脂質代謝に対するインスリンの効果およびFFAの糖代謝が及ぼす作用点

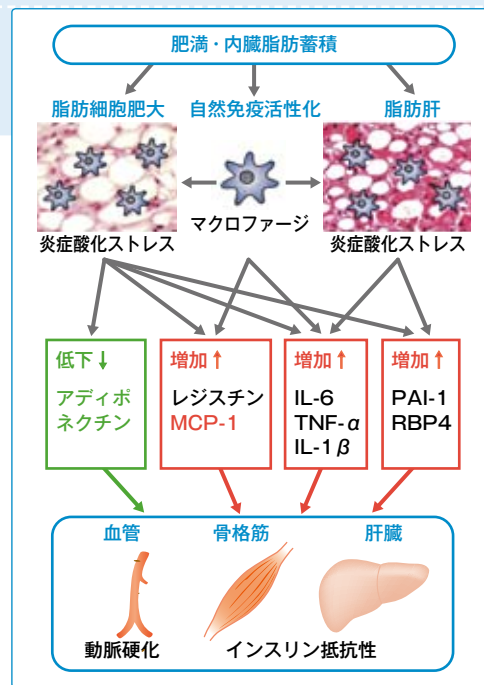


図3 肥満・炎症に伴うアディポカイン異常とインスリン抵抗性

FFAとインスリン抵抗性

Randle¹⁾ は、高濃度FFA存在下ではグルコースの細胞への取り込みが阻害されることを発見した(図2)。グルコースの細胞への取り込みはインスリン作用によるグルコーストランスポーターの細胞膜へのトランスポレーションによるが、FFAがグルコースの取り込みを阻害するという事は、この細胞膜でのインスリン作用を阻害することを意味する。さらに脂肪酸酸化の過程でFFAはアセチル-CoAに代謝されてグルコース代謝と共通の代謝経路に入るが、FFAから大量のアセチル-CoAが供給される肥満状態では、グルコース代謝の下流にある中間代謝産物過剰状態が引き起こされてグルコース代謝は滞ることになる。細胞内に入ったグルコースが最初に受ける反応はリン酸化であるが、このリン酸化をコントロールする酵素であるグルコキナーゼやヘキソキナーゼはインスリンによる調節を受けているため、結果としてFFAは細胞内でもインスリンの作用を阻害することになる。したがって、FFAが大量に存在している肥満状態では、インスリン作用の阻害が細胞膜と細胞内で引

き起こされ、高血糖がもたらされることになる。中性脂肪が直接的にグルコースに変換されない代謝経路を持つヒトの体内でも、メタボリックシンドロームの内臓肥満の状況下では、インスリン抵抗性により間接的に高血糖状態、すなわち糖尿病が発症することになるのである。

肥満と脂肪細胞機能

脂肪細胞はこれまで余剰エネルギーを中性脂肪の形で蓄える機能しかないと考えられていたが、近年の研究で、レプチン、TNF- α 、レジスチン、FFAなどのインスリン抵抗性を惹起する種々の生理活性物質(アディポカイン)を産生・分泌する能力があることが明らかにされている^{2,3)}。この肥満した脂肪組織からTNF- α やFFAなどのいわゆる悪玉アディポカインの産生が増加するメカニズムとして、肥大化した脂肪細胞からMCP-1が大量に発現・分泌されるために、マクロファージが脂肪組織に浸潤し、そのことによる相互作用で炎症が惹起され、悪玉アディポカインの発現・分泌が増加する。それによってインスリン抵抗性が引き起こされるのである⁴⁾(図3)。