

## 糖尿病と動脈硬化

綿田裕孝(順天堂大学医学部内科学・代謝内分泌学講座教授)

2型糖尿病の特徴は血糖値が高いことであり、その治療目標は合併症を抑制することである。では、血糖値を下げれば、合併症は抑制できるのだろうか。

UKPDS33は、はじめて糖尿病と診断された患者を対象として強化療法群 vs. 従来療法群の2群に分け、10年観察した研究である。平均HbA1cは強化療法群のほうが低下したが、動脈硬化性疾患(心筋梗塞、脳梗塞)の発症率に有意差はみられなかった。また、糖尿病罹病期間の長いハイリスク群を対象としたACCORD研究、ADVANCE研究、VADT研究においても、強化療法群、通常療法群で動脈硬化性疾患の発症率に有意差はなかった。しかし、VADT研究の後解析では、罹病期間10年未満の群では心血管イベント発症率は強化療法で低下し、10年以上の群では強化療法のほうがむしろ上昇していたと報告された。この理由として、罹病期間の長い、膵β細胞機能が大きく低下している患者に関しては、強化療法による厳格な血糖コントロールにより低血糖の発症頻度が上昇していることが関与していることが考えられる。低血糖によって交感神経が亢進し、致死性不整脈が引き起こされた可能性、もしくは不安定プラークがある場合には、交感神経の亢進により血管内皮にスパズムが起り、プラークの破綻が誘発され、急性冠症候群が引き起こされた可能性が考えられる。実際、VADTでは重症低血糖が心血管死、総死亡、主要心血管イベントの発症リスクであることが報告されている。

その後、UKPDSの後解析により、UKPDS終了後10年後の心筋梗塞発症率、全死亡率が低下していることがわかり、早期からの血糖コントロールは動脈硬化を抑制することが示された。一方で、罹病期間が長い患者においては、低血糖の危険性が回避できない場合、厳格な血糖コントロールは避けなければならなくなる。まとめると糖尿病患者の動脈硬化性疾患を積極的に予防するには、①早期から動脈硬化を進展させる因子を同定して、それを標的とした治療をすること、②膵β細胞機能を低下させないこと、がポイントと考えられる。

### どのような因子が動脈硬化を進展させるのか

2型糖尿病患者における動脈硬化促進因子として、イン

スリン抵抗性と食後高血糖が考えられる。

インスリン抵抗性が動脈硬化を進展させるかを検討するため、インスリン抵抗性モデルKKAYマウスを用いて実験を行った。16週齢のKKマウスを対照群とし、動脈硬化指標として胸部大動脈に接着する単球の数を測定した。KKAYマウスでは単球の内皮接着数が増加し、大動脈弁輪部の動脈硬化巣が進展していた(図1)。これにより、インスリン抵抗性に対する介入の重要性が示された。

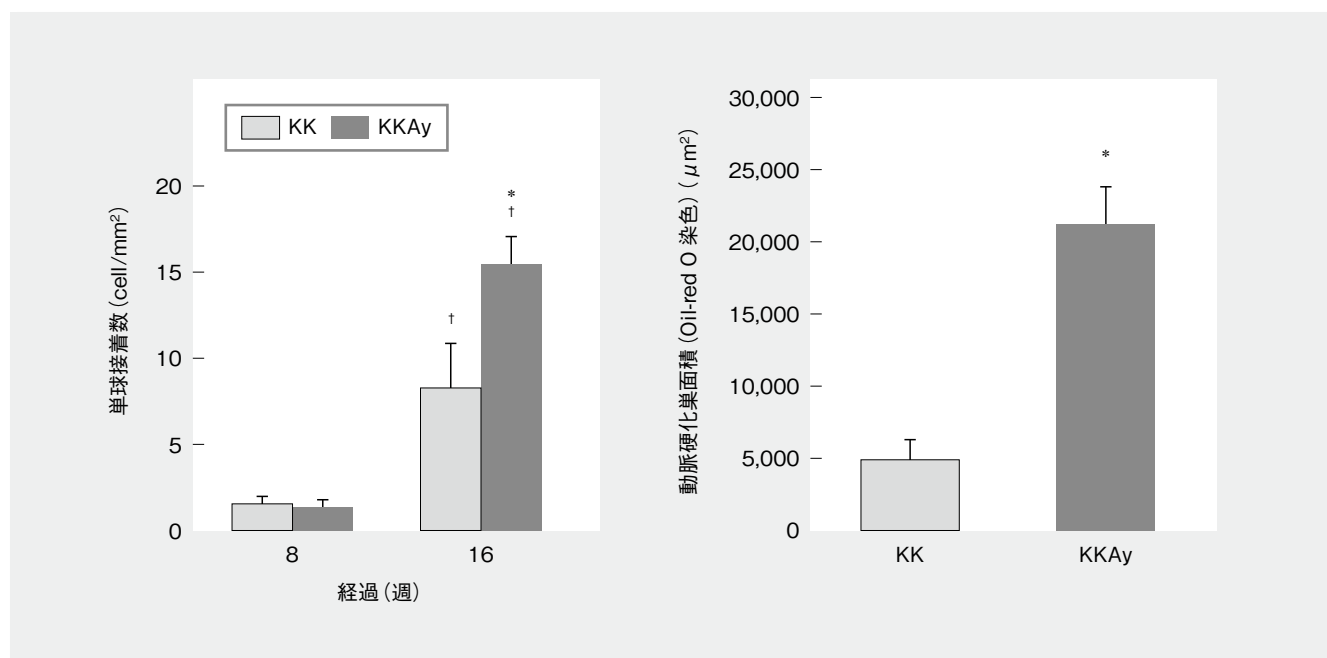
次に、食後高血糖について検討するため、非肥満糖尿病モデル(インスリン分泌不全・高血糖)GKラットを用いて実験を行った。GKラットを、①常に餌にありつける群(常に血糖値が高い群)、②1日2回餌を与える群(食後に血糖値が上がる群)、③毎食前にフロリジンを投与して食後高血糖を抑制する群に分け、単球の数を測定したところ、①よりも②において単球の内皮接着が促進していた。また、③において単球の内皮接着数は減少していた(図2)。このように、血糖変動により多くの単球内皮接着が認められることが明らかになり、食後高血糖と血糖変動を抑えれば、動脈硬化が抑制できるということが明らかになった。この理由として、持続高血糖では細胞内の酸化ストレスが増加すると抗酸化酵素の発現誘導が起り、酸化ストレスが除去されるが、血糖変動では抗酸化酵素の発現誘導までに時間がかかるため抗酸化酵素が十分に機能せず、強い酸化ストレスを血管内皮が受けていることが考えられたが、今後の検討が必要と考えられる。

また、低インスリンダイエットで単球の内皮接着が抑制できるかを検討した。GKラットを、高脂肪食群、高炭水化物食群に分けて検討した。その結果、高脂肪食群では食後血糖値は上昇せず、食後のインスリン増加は認められないが、中性脂肪あるいは遊離脂肪酸の増加により血管内皮が障害され、高炭水化物食群よりも動脈硬化が進展する結果であった。

### 膵β細胞の機能低下を防ぐ

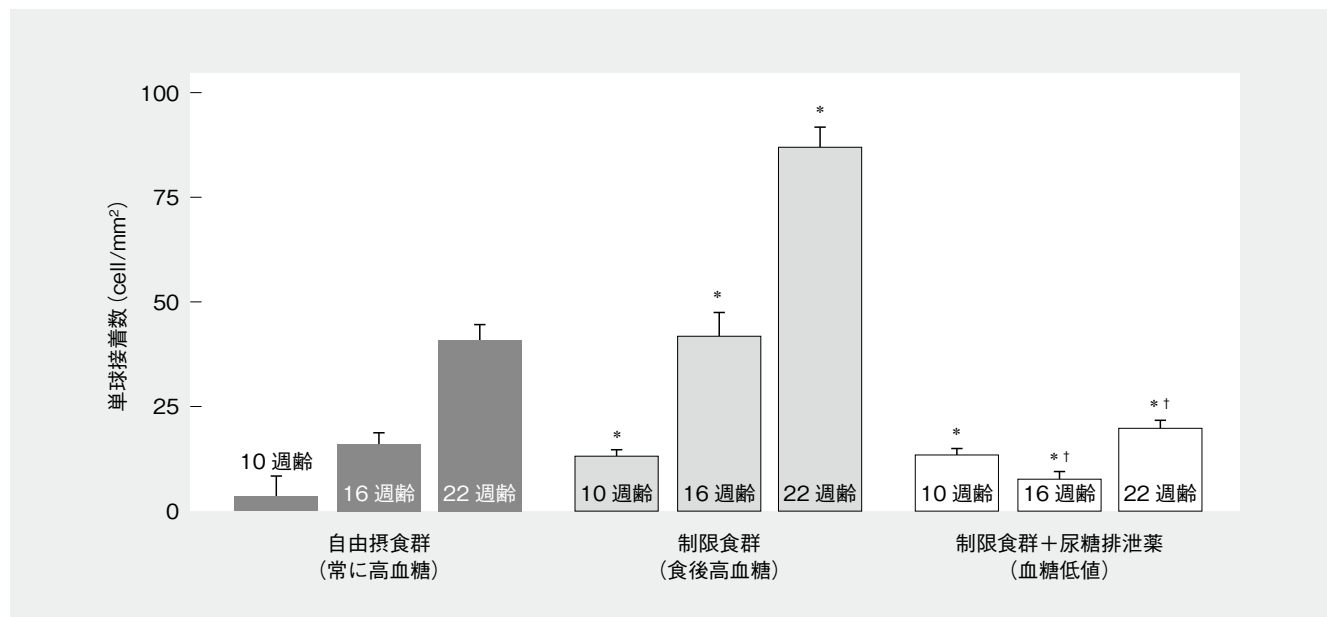
膵β細胞機能を低下させないことは、血糖コントロール強化療法による低血糖を回避するために最も効果的な治療と考えられる。そのような観点からインクレチン関連薬が注目されている。インクレチンとは、消化管内の

図1 ● 高コレステロール食下でのKKAy マウスでは動脈硬化が進展する  
(Mita T, et al. Biochem Biophys Res Commun 2010; 395: 477-83. より引用)



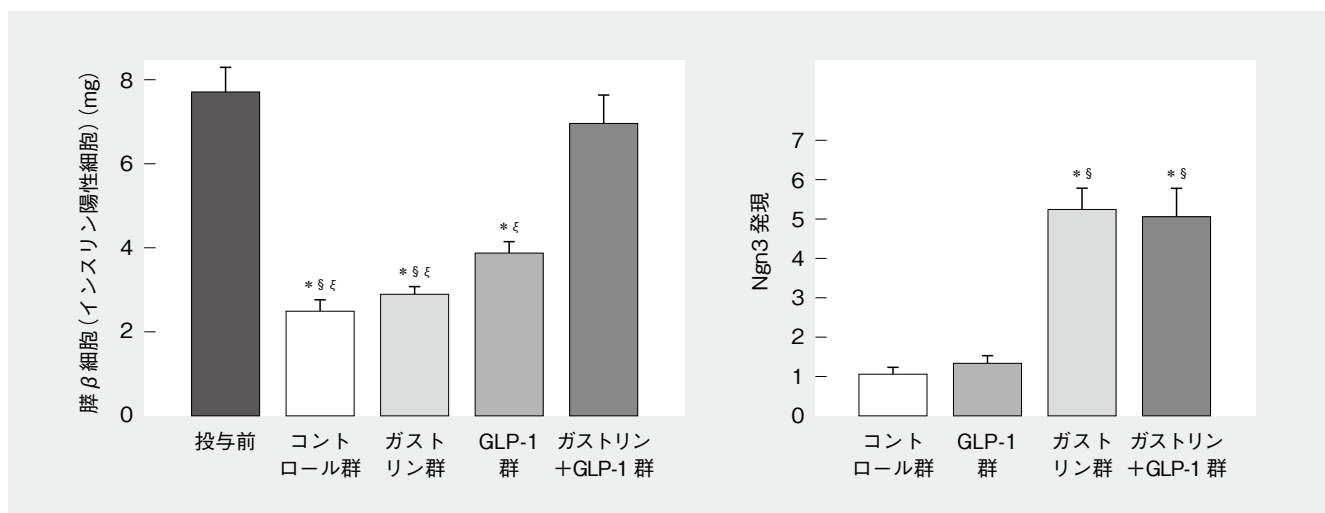
† : p < 0.05 vs. 8週マウス、\* : p < 0.05 vs. KK マウス。

図2 ● 制限食群において最も多数の単球接着を認める (Azuma K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2275-80. より引用)



\* : p < 0.05 vs. 自由摂食群、† : p < 0.05 vs. 制限食群。

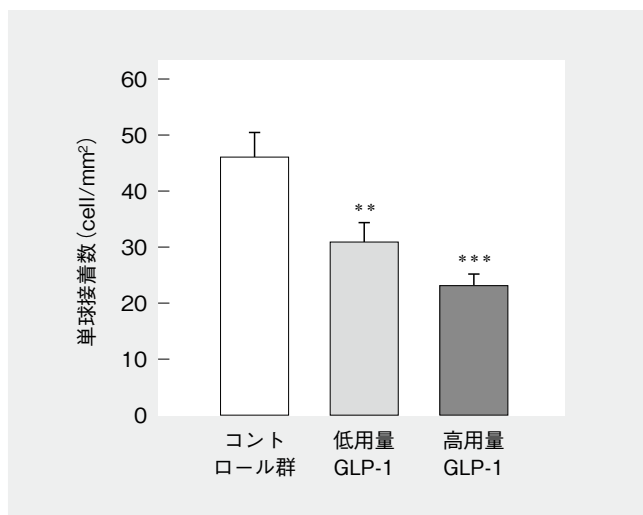
図3 ● ガストリン+GLP-1は膵β細胞の数を増加させるか？ (Tamaki M, et al. J Diabetes Invest 2010 inpress より引用)



各群n=6。\* : p<0.05 vs. コントロール群、§ : p<0.05 vs. GLP-1群、ε : 投与前群。

図4 ● 血管内皮細胞評価システム(NEMOes)により評価した単球接着数

(Arakawa M, et al. Diabetes 2010; 59: 1030-7. より引用)



\*\*\* : p<0.001、\*\* : p<0.01 vs. コントロール群 (ANOVA)。

内分泌細胞から分泌されるGLP-1やGIPといったホルモンで、血糖依存的にβ細胞に作用してインスリン分泌を惹起し、またα細胞からのグルカゴン分泌を抑える作用をもつ。しかしGLP-1は注射しても5分以内に代謝されてしまうため、GLP-1を分解するDPP-4という蛋白分解酵素を阻害する薬剤(DPP-4阻害薬)、DPP-4により分解されない合成したGLP-1を投与する薬剤(GLP-1誘導体)の2つがGLP-1作用を増強させる薬剤として開発され、本年より臨床で使用可能となった。

2型糖尿病では経年的に膵β細胞機能が低下していくが、その病態には膵β細胞容積の低下が関与している。膵β細胞を増加させ、さらには新生させる方法があれば、きわめて画期的と考えられる。GLP-1は齧歯類においては膵β細胞を増殖させ、アポトーシスを抑制する効果が認められ、さらには膵β細胞の新生を促進させる可能性

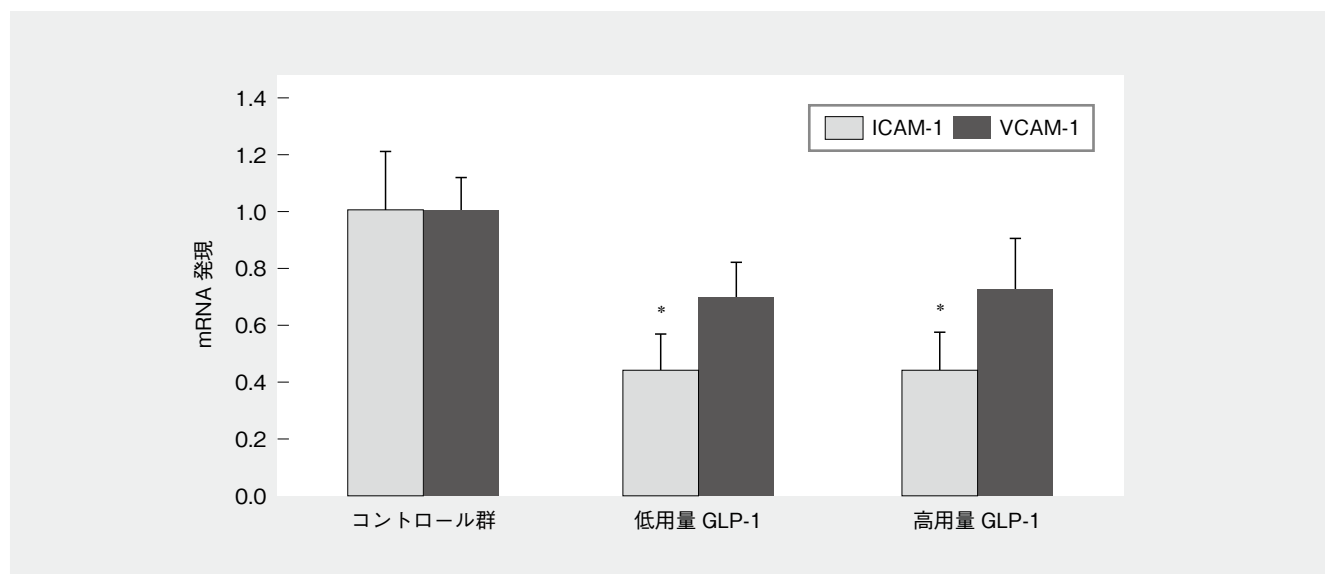
も考えられている。

膵β細胞新生を実現させるためには、まず膵β細胞がどのようにできるかを知る必要がある。われわれの身体の細胞はすべて受精卵に由来し、着床後すぐに原腸陥入が起り、内胚葉、中胚葉、外胚葉というように細胞が分化していくが、膵臓は内胚葉から分化している。この分化は転写因子の発現により決定されている。世界中で解析が行われた結果、PDX-1が膵臓の前駆細胞の運命を決めることがわかった。また、内分泌細胞への分化を調節しているのがNgn3、β細胞の分化を司っているのがMafAであることがわかった。われわれはPDX-1を発現しているAR42J細胞にNgn3、MafAを導入することにより、膵β細胞を作ること成功した。しかし遺伝子導入を臨床応用するには大きな問題がある。

そこでわれわれは、GLP-1、ガストリンを用いて膵臓からβ細胞の分化を促進させれば、β細胞の数を増加させることができるのではないかと考えた。糖尿病モデルdb/dbマウスに、①ガストリン、②GLP-1受容体アゴニスト、③ガストリンとGLP-1受容体アゴニストを同時に投与し、検討した。その結果、③において高率に膵β細胞が増加した(図3)。さらに膵β細胞新生のマーカーとしてNgn3を測定したところ、③においてNgn3は上昇していた。ガストリンを注射すると、胃酸分泌促進作用による胃穿孔が懸念されるが、プロトンポンプインヒビターを併用することにより、胃酸の分泌を抑制し、ガストリン分泌が増えることが確認されており、検討中である。

GLP-1は多彩な作用を有するが、動脈硬化を抑制する作用をもつのだろうか。過去の報告では、高血糖や炎症は血管内皮細胞に障害を与えて、接着因子ICAM-1、VCAM-1の発現を促進するが、GLP-1によりこれらが抑制されること、GLP-1自体が血管内皮に働いて、血管を拡張させることが示されている。われわれは、動脈硬化にGLP-1がどのように働くのか、単球やマクロファージに対する

図5 ● 大動脈ICAM-1 /VCAM-1 mRNA発現へのGLP-1の効果 (Arakawa M, et al. Diabetes 2010; 59: 1030-7. より引用)



\* : p < 0.05 vs. コントロール群 (ANOVA)。

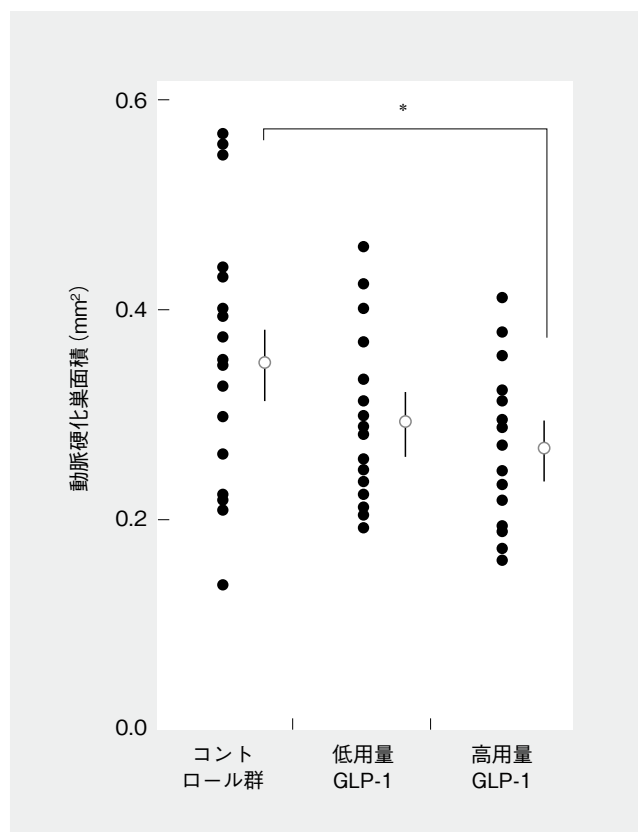
効果を検討した。

まず、GLP-1がどこに作用するのか調べるため、GLP-1受容体の発現部位を調べると、インスリン分泌を促進するランゲルハンス島と同程度、マクロファージ、ヒト単球由来細胞であるTHP1細胞に発現していることがわかった。このマクロファージに発現しているGLP-1受容体は何をしているのか、アポEノックアウトマウスにGLP-1を作用させ、動脈硬化巣の縮小効果を検討した。その結果、コントロールマウスに比べて単球の内皮接着数が抑制され、この抑制はGLP-1用量依存的であることがわかった(図4)。また、内皮のICAM-1、VCAM-1の発現を低下させ(図5)、マクロファージにおけるMCP-1やTNF- $\alpha$ 遺伝子の発現を明らかに低下させるということがわかり、GLP-1の動脈硬化巣縮小効果と、その作用機序の一部が明らかとなった(図6)。

### おわりに

早期からの血糖コントロールは心血管イベント発症予防に有用である。その際特に、インスリン抵抗性や食後高血糖に着目しながら治療する必要があり、さらに膵 $\beta$ 細胞機能保持にも目を向ける必要がある。また、インクレチン関連薬が膵 $\beta$ 細胞保護とともに動脈硬化進展抑制につながる可能性もあり、今後ヒトにおけるエビデンスの集積が望まれる。

図6 ● 大動脈弁領域動脈硬化巣面積へのGLP-1の効果 (Arakawa M, et al. Diabetes 2010; 59: 1030-7. より引用)



\* : p < 0.05 vs. コントロール群 (ANOVA)。