

- 最終講義 -

糖尿病克服への道～研究進展と今後の課題

川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学講座 加来 浩平

1. 糖尿病の概念および定義

人類における糖尿病の歴史は古く、紀元前1500年頃の古代エジプト“Eberspapyrus”に、著しい多尿を呈する疾患の記載がみられる。糖尿病の成因、病態および臨床像は多様性に富み、疾患概念あるいは定義を一言で述べることは容易ではないが、疾患の考え方としては、「インスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群」ととらえるのが適切であ

ろう。成因から臨床像まで網羅した疾病概念・定義の考え方を表1に示す。

2. 糖尿病の成因および病態

成因として遺伝的因子が重要であり、特に全ての糖尿病の90%以上を占める2型糖尿病では環境因子が発症に大きく寄与する。近年、全ゲノム関連解析(GWAS)の導入によって、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子の同定が急速に進み、成因としての遺伝的背景の解明は着実に進展しつつある(図1)。日本人は欧米人に比し、インスリン分泌不全に関連する原因遺伝子を多く持っていると考えられている。日本人を含むアジア人2型糖尿病発症と関連性が深いと考えられているものでは、6回膜貫通型カリウムチャネルKCNQ1 (potassium voltage guided channel, KOT-like subfamily 1)をはじめCDKAL1, CDKN2B, TCF7L2があげられる¹⁾。

表1 糖尿病の概念・定義

- 発症には遺伝因子と環境因子が関与する
- インスリン作用不足が普遍的病態である
- 糖・蛋白・脂質代謝の異常をきたす
- 持続する高血糖は特徴的病態である
- 高血糖に伴う諸症状
口渇, 多飲, 多尿, 体重減少, 倦怠感
- 血管合併症を引き起こす
大血管障害: 心血管障害, 脳梗塞など
細小血管障害: 網膜症, 腎症, 神経障害
- 生活習慣への介入(食事療法, 運動療法)や薬物治療は病態改善・合併症抑制に有効である

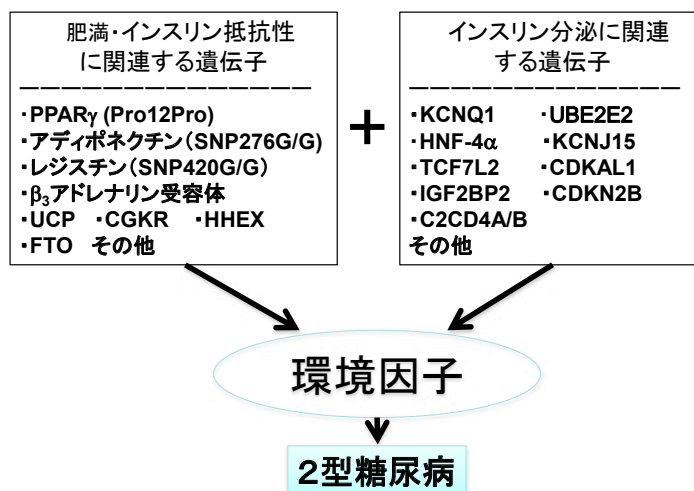


図1 2型糖尿病の遺伝素因(疾患感受性遺伝子)

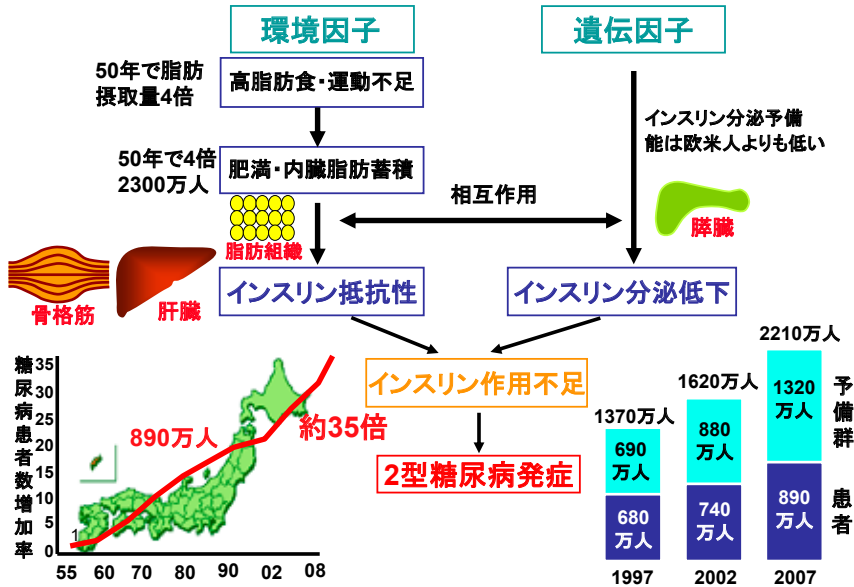


図2 わが国の2型糖尿病急増の背景

更にユビチキン化に関連する UBE2E2 遺伝子および核蛋白 C2CD4A/B 座位の多型が新たに日本人 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子と同定された²⁾。前者はアジア人に特有のものであるが、後者は民族を超えて 2 型糖尿病との関連がみられる。これらに PPAR γ などを含めた 13 個の糖尿病感受性遺伝子が揃うと発症リスクは約 6 倍にまで高まると言われている。近い将来には、個別の糖尿病発症ハプロタイプ解析によるテーラーメイドのリスク診断、予防、機能解明による新薬開発の可能性が想定される。

近年の患者数の急増には、高齢化に加えて、脂肪摂取量の増大、運動量の減少といった生活スタイルの変貌によってもたらされる肥満・内臓脂肪蓄積の関与が重要視されている (図 2)。また急激な環境因子の変化により糖尿病・肥満が急増する背景には、SNP など遺伝因子に加えて、エピゲノム制御の関与も示唆されている。

3. 病態進展過程と管理のあり方

2 型糖尿病の進展過程を理解する上で以下の点は重要である。(1) インスリン分泌不全とインスリン抵抗性は、発症前の前糖尿病状態(境

界型)から徐々に進行する³⁾、(2) 膵 β 細胞機能不全は経年的に低下するが、その背景には β 細胞量の減少がある⁴⁾、(3) 膵 β 細胞量の減少には遺伝的背景に加えて、糖毒性あるいは糖・脂肪毒性の関与が大きい、(4) インクレチン作用の減弱が発症および病態形成に重要な役割を担う⁵⁾。すなわち 2 型糖尿病の病態は経年的に進行するものであり、より早期からの積極的介入が重要である (図 3)。

理想は糖尿病境界型の段階からの積極的介入による 2 型糖尿病発症防止が理想であり、生活習慣への介入や特定の薬剤による発症予防効果が示されている。日本人においても α -GI 薬ボグリボースによってプラセボ投与に比し、41%の発症抑制効果がみられている⁶⁾。早期介入の重要性は 2 型糖尿病のみならず全ての糖尿病に共通のものであり、DCCT/EDIC, UKPDS, UKPDS80, STENO-2 スタディ等臨床研究成果は、metabolic memory (あるいは glucose memory), legacy effect という言葉で、より早期からの積極的な血糖管理が総死亡や血管合併症の抑制に寄与することを明らかにしている^{7,8)}。一方、合併症抑制には、血糖の良好な管理の長

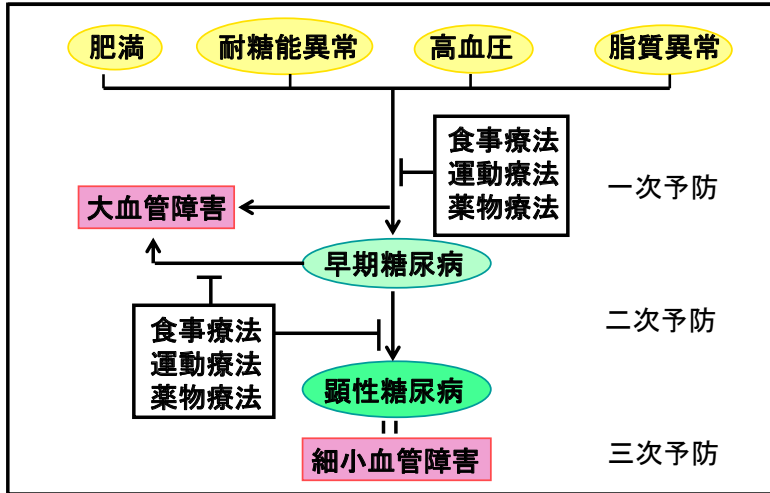


図3 糖尿病発症予防と早期糖尿病の積極的管理

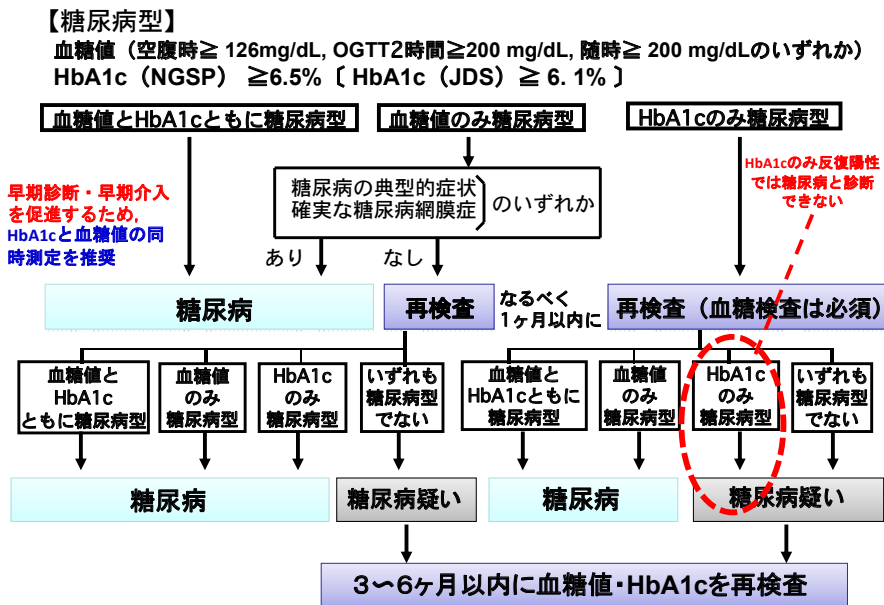


図4 糖尿病の臨床診断フローチャート (2010年7月から)

期持続 (durability) が求められるが、経年的な病態進展は、それを困難にするものであり、早期介入は durability 向上のためにも重要である。

早期介入は病態進展抑制にも重要である。小坂らは、治療形態を問わず早期介入によって、膵インスリン分泌能は改善することを既に30年前に報告した⁹⁾が、我々も糖尿病罹病期間が

長くなる程、介入後のインスリン分泌能の回復はみられなくなることを明らかにした¹⁰⁾。

2010年に改訂された新しい糖尿病診断基準(図4)は、HbA1cを取り入れ、疾病管理との一体性を保つとともに、より早期からの診断と介入を目指すものである。

糖尿病治療の目標は、健康人と同等の日常生

活の質 (QOL) 維持と寿命を患者に確保させることにある。目標達成には血管合併症の発症・進展の阻止が重要であり、血糖管理が大きな役割を担うことは、幾多のランドマークの大規模臨床試験によって明らかである^{7,8)}。

4. 血糖降下薬の作用機構解明と薬物療法の意義

治療ゴールを考えると、目先の血糖管理ではなく長期間にわたる良好な血糖管理の維持が重要となる。糖尿病治療薬は、ただ単に血糖を下げるだけでなく、疾病が内包する多様な病態の解明と、その是正という両面において多大な役割を担うものである

SU薬の主たる血糖降下作用はインスリン分泌促進を介するが、インスリン分泌亢進のみで臨床効果を説明しがたい現象を、特に長期使用においてしばしば認める。肝臓は糖代謝を考える上で極めて重要な組織であり、糖利用(解糖系)と糖産生(糖新生系)が、インスリンとグルカゴンの作用のバランスによって、巧みに行われている。肝での解糖と糖産生は表裏一体の関係にあり、門脈血中のグルコース濃度勾配とインスリン/グルカゴンの作用比率によりいずれかの優位性が決まる。膵β細胞に比し、結合親和性は低いもののSU薬結合部位が存在すること、肝細胞内の糖の流れを決めるスイッチ

役ともいえるフラクトース2,6ビスリン酸(F-2,6-P₂)量を、SU薬が増加させること、この作用は各種SU薬の力価に比例すること、インスリンの作用機構とは異なること、F-2,6-P₂の合成と分解に働く酵素PFK2/F-2,6-P_{2ase}の活性調節と酵素活性調節機構として直接的なcAMP依存性リン酸化機構抑制作用などを明らかにした¹¹⁻¹⁹⁾。またSU薬トルブタミドは糖新生系の律速酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)の活性抑制作用も有する²⁰⁾。これらの酵素活性はグルカゴンの影響を強く受けるが、SU薬はグルカゴン作用に拮抗して働く²¹⁾。一方、SU薬はacetyl CoA carboxylase (ACC)活性を促進させ、インスリンと同様に脂肪合成の促進に働く²²⁾。これらの作用が、SU薬の臨床効果にどの程度寄与するものかは、必ずしも明らかではない。しかし高用量使用時の遷延する低血糖の一因となる可能性は否定できない。脂肪酸β酸化促進に働くインスリン抵抗性改善薬(メトホルミン、ピオグリタゾン)とは逆の作用を発揮する点は、糖と脂質代謝の破綻を呈する2型糖尿病の病態改善において、インスリンと同様にエネルギー蓄積に働くSU薬の役割の光と陰の后者をみるようである(表2)²³⁾。

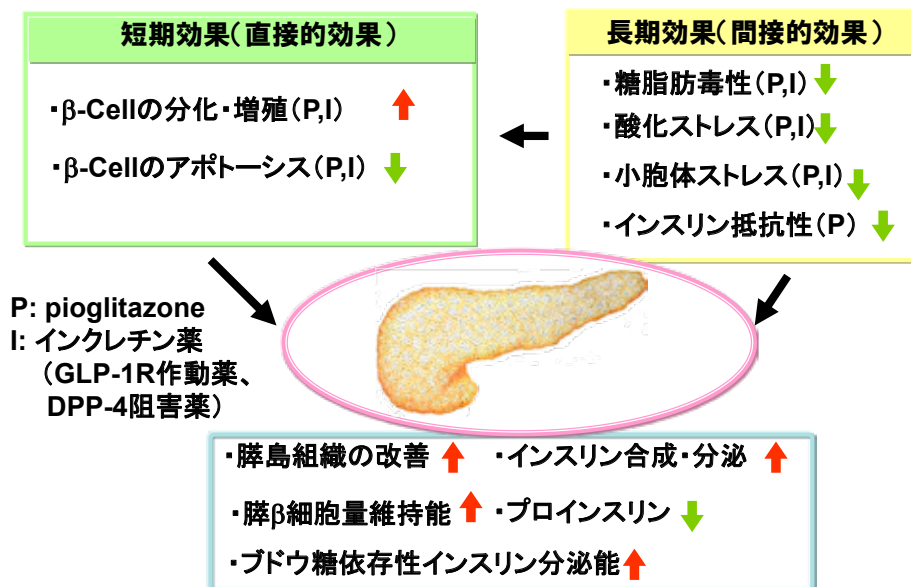
一方、長期的な血糖管理の上で、膵β細胞

表2 肝の糖・脂質代謝調節に及ぼす膵ホルモンおよび血糖降下薬の作用

	インスリン	グルカゴン	SU薬	TZD薬	メトホルミン
解糖系	↑ F2,6P ₂ ↑ enzyme*発現 (IRS2) ↑	↓ F2,6P ₂ ↓ enzyme* ↓ kinase活性 ↓	↑ F2,6P ₂ ↑ enzyme* ↑ kinase活性 ↑	↑ AMPK活性 ↑ (AdipoR1) ↑ enzyme* ↑ kinase活性 ↑	↑ AMPK活性 ↑
糖新生系	↓ F2,6P ₂ ↓ enzyme*発現 ↓ PEPCK発現 ↓	↑ F2,6P ₂ ↑ phosphatase活性 ↓ PEPCK活性 ↑	↓ F2,6P ₂ ↓ phosphatase活性 ↑ PEPCK活性 ↓	↓ AMPK活性 ↓ (AdipoR1) ↓ F1,6Pase ↓ PEPCK活性 ↓	↓ AMPK活性 ↓
脂肪酸合成	↑ ACC活性 ↑ (IRS1) ↑ FAS活性 ↑	↓ ACC活性 ↓ 酵素リン酸化 ↓	↑ ACC活性 ↑ 酵素脱リン酸化 ↑	↓ AMPK活性 ↓ (AdipoR1) ↓ ACC, FAS, SREBP-1c ↓	↓ AMPK活性 ↓
脂肪燃焼	↓ MaCoA ↓ CPT1活性 (IRS1) ↓ CAT活性 ↓	↑ MaCoA ↑ CPT1活性 ↑ CAT活性 ↑	↓ MaCoA ↓ CPT1活性 ↓ CAT活性 ↓	↑ PPARα活性 (AdipoR2) ↑ CPT1活性 ↑	↑ AMPK活性 ↑ CPT1活性 ↑

enzyme*: PFK2/F2,6P_{2ase}

文献23を一部改変



文献 24,25,26,27から作製

図5 TZD薬、インクレチン薬の膵 β 細胞保護作用

機能保持は極めて重要な意義を持つ。我々は、PPAR γ 作動薬であるチアゾリジン (TZD) 薬やインクレチン薬が、膵 β 細胞の分化増殖促進、アポトーシス抑制、酸化ストレスやERストレス軽減に働く事を、おもに肥満糖尿病モデル動物を用いた、分子生化学的手法により、明らかにしてきた²⁴⁻²⁷⁾(図5)。これら動物にみられる効果を裏づけるヒト臨床試験成績として、TZD薬ピオグリタゾンが他薬と比較して、優れた durability を示す事、インスリン導入時期を大幅に遅延させる事などを明らかにされている^{28,29)}。

TZD薬やインクレチン薬には、膵 β 細胞保護効果のみならず、脂質改善等、血糖降下作用に依存しない多面的な抗糖尿病作用が期待されている。またメトホルミンの作用機序の解明も進み、糖尿病の様々な病態改善に起用する可能性が示唆されている。成因・病態の解明と治療の進歩は車の両輪の関係にある。病態解明の新たな進展が、新規治療法を生み、新規治療薬の開発が、病態解明を更に後押しする。インクレチン関連薬をはじめ、近年の糖尿病治療薬の開

発は目覚ましく、治療のパラダイムシフトが現実のものとなりつつある。

5. 希求すべき課題

地球的規模で患者数が増加し、今や Pandemic disease と認識される糖尿病の克服に向けて、まず優先して取り組むべき課題は優れた予防戦略の構築であり、離脱・治癒への戦略の構築である。直近の課題は予防に向けた統合的介入パラダイムの構築、糖尿病の早期診断・早期かつ統合的な治療体制の構築とタイプ・ステージに応じた診断法・予防法・治療法の開発であり、これらすべてを包括したアルゴリズムの構築であろう。さらに近未来の課題として、例えば膵再生医療に関する学際的研究といったトランスレーショナルリサーチの推進による疾病からの離脱・治癒を目指した統合的介入パラダイムの策定である(図6)。これこそ臨床糖尿病学が希求すべき究極的な課題であり、学際的かつ広範な研究の推進が、今後、不可欠なものになると思われる。

究極のゴールは疾病からの離脱・治癒であり、優先して取り組むべき課題は優れた予防戦略の構築である

直近の課題: 予防に向けた統合的かつ理想的介入パラダイムの構築

- ・糖尿病の早期診断・早期かつ統合的な治療体制の構築 →
病態改善 (Anti-diabetic therapy) + 血管合併症 (イベント) の抑制
- ・タイプ・ステージに応じた診断法・予防法・治療法の開発 (イノベーション)
(例) 2型糖尿病疾患感受性遺伝子の解明と臨床への応用
合併症の質的診断法の開発, 膵β細胞の可視化法の開発その他

近未来の課題: 離脱・治癒に向けた取り組み

- ・疾病からの離脱をめざした統合的介入パラダイムの策定
- ・治癒に向けたトランスレーショナル・リサーチの推進
(例) 再生医療に関する学際的研究推進

図6 糖尿病の診療・研究における今後の課題

終わりに

医学研究の進歩には基礎研究者のみならず我々のような Physician Scientist にも多大な貢献が求められている。一方で、近年の医療環境の大きな変化によって、臨床医は診療と研究の両立が厳しい状況に追い込まれつつある。Physician Scientist が過去の遺物となるか否かは、とりわけ若い臨床医の大いなる努力にかかっている。次の言葉を贈る事で、若き Physician Scientist の発奮を期待したい。“努力しても成功するとは限らない、しかし成功した人は必ず努力した”。

謝 辞

稿を終えるにあたり、恩師である故兼子俊男先生、堀野正治の公私にわたるご指導に深く感謝申し上げます。また川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学講座および山口大学医学部第3内科学講座（現山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学）での研究を共に行い、支えてくれた松木道裕、松田昌文、宗友厚、柱本満、川崎史子、亀井信二、小原健司、阿武孝敬、菅田有紀子、俵本和仁、重藤誠、下田将司、辰巳文則、濱本純子、早川尚雅、岡内省三、木村友彦、瀬分淑子、久野裕輝、蛭川英典、吉岡啓、衛藤雅昭、井上寛、斉藤美恵子、小谷光、桂昌司、中島弘二、廣川泰嗣、竹内康夫、中山桂、原田友美子、江尻純子、楯崎香苗、

藤井新也、矢賀健、松谷朗、井上康、大久保正士、藤井康彦、畑尾克裕、東野洋一、谷澤幸生、奥屋茂、長坂裕二、青木稔、綾目秀夫、藤田直紀、西村学、村野健児、田尾健、江本政弘の諸先生ならびに河盛隆造、門脇孝、春日雅人先生始め学外の多くの研究仲間により御礼申し上げます。

文 献

- 1) Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, *et al.*: SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet.* 40: 1098-1102, 2008
- 2) Yamauchi T, Hara K, Maeda S, *et al.*: A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet* 42: 864-868, 2010
- 3) Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM: Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* 122: S37-S50, 2009
- 4) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, *et al.*: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110, 2003
- 5) Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46-52, 1986

- 6) Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K Voglibose Ph-3 Study Group: Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 373: 1607-1614, 2009
- 7) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin LM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005
- 8) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008
- 9) Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Kagura R: Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 18: 23-28
- 10) Kaku K, Kawasaki F, Kanda Y, Matsuda M: Retained capacity of glucose-mediated insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus inversely correlates with the duration of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 64: 221-223, 2004
- 11) Matsutani A, Kaku K, Kaneko T: Tolbutamide stimulates fructose-2, 6-bisphosphate formation in perfused rat liver. *Diabetes* 33: 495-498, 1984
- 12) Kaku K, Matsuda M, Matsutani A, Kaneko T: Effect of tolbutamide on fructose-6-phosphate,2-kinase and fructose-2,6-bisphosphatase in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 139: 687-692, 1986
- 13) Hatao K, Kaku K, Matsuda M, Tsuchiya M, Kaneko T: Sulfonylurea stimulates liver fructose-2,6-bisphosphate formation in proportion to its hypoglycemic action. *Diabetes Res Clin Pract* 1: 49-53
- 14) Matsuda M, Kaku K, Hatao K, Kaneko T: Tolbutamide and insulin stimulation of fructose-2,6-bisphosphate formation in hepatocytes differ. *Diabetes Res Clin Pract* 2: 347-351, 1986
- 15) Kora-Miura Y, Fujii S, Matsuda M, Sato Y, Kaku K, Kaneko T: Electrophoretic determination of fructose 6-phosphate, 2-kinase. *Anal. Biochem* 170: 372-375
- 16) Matsutani A, Kaku K, Aoki M, Mori K, Matsuda M, Kaneko T: Possible mechanism of proteolysis for the extrapancreatic action of tolbutamide. *Diabetes Res Clin Pract* 12: 35-40, 1991
- 17) Aoki M, Kaku K, Inoue H, Matsutani A, Kaneko T: Tolbutamide inhibits cAMP-dependent phosphorylation of liver 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase. *Diabetes* 41: 334-338, 1992
- 18) Mori K, Kaku K, Inoue H, Aoki M, Matsutani A, Kaneko T: Effects of tolbutamide on fructose-2,6-bisphosphate formation and ketogenesis in hepatocytes from diabetic rats. *Metabolism* 41: 706-710, 1992
- 19) Inoue Y, Emoto M, Inoue H, Kaku K, Kaneko T: Characterization of the binding sites for [³H] glibenclamide in rat liver membranes. *Eur J Pharmacol* 284: 77-82, 1995
- 20) Emoto M, Inoue Y, Kaku K, Kaneko T: The inhibitory effect of tolbutamide on phosphoenolpyruvate carboxykinase activity in rat hepatoma H4IIE cells. *Biochem Biophys Res Commun* 191: 465-471, 1993
- 21) Ayame H, Matsutani A, Inoue H, Kaneko T, Kaku K: Tolbutamide inhibits glucagon-induced phosphorylation of 6PF-2-K/Fru-2, 6-P2ase in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 268: E391-E396, 1995
- 22) Matsuda M, Kaku K, Aoki M, Inoue H, Kaneko T: Sulfonylurea enhances insulin-induced acetyl coenzyme A carboxylase activity in rat adipocytes. *Horm Metab Res* 23: 209-212, 1991
- 23) 加来浩平：糖尿病の統合的理解を目指した血糖降下薬の基礎的・臨床的研究（日本糖尿病学会ハーゲドーン賞受賞記念論文）*糖尿病* 54: 827-831, 2011
- 24) Kawasaki F, Matsuda M, Kanda Y, Inoue H, Kaku K: Structural and functional analysis of pancreatic islets preserved by pioglitazone in *db/db* mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab* 288: E510-E518, 2004
- 25) Kanda Y, Shimoda M, Hamamoto S, Tawaramoto K, Kawasaki F, Hashiramoto M, Nakashima K, Matsuki M, Kaku K: Molecular mechanism by which pioglitazone preserves pancreatic beta-cells in obese diabetic mice: evidence for acute and chronic actions as a PPARγ agonist. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E278-E286
- 26) Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, Kaku K: The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 54: 1098-1108, 2011

- 27) Hamamoto S, Kanda Y, Shimoda M, Tatsumi F, Kohara K, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Kaku K : Vildagliptin preserves the mass and function of pancreatic β cells via the developmental regulation and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 15: 153-163, 2013
- 28) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, *et al.*: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
- 29) Kaku K, Daida H, Kashiwagi A, Yamashina A, Yamazaki T, Momomura S, Iwase T, Yamasaki Y, Nagatsuka K, Kitagawa K, Kawamori R: Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* 25: 2925-2932, 2009

略 歴

加来浩平（かく こうへい）



学歴および職歴

1973年 3月	山口大学医学部卒業
1977年 3月	医学博士（山口大学大学院）
1977年 4月	山口大学医学部第3内科学講座医員
同 8月	同 助手
1983年 4月	同 講師
1986年 7月	米国ワシントン大学（セントルイス）内科学代謝内分泌部門留学
1991年 1月	山口大学医学部第3内科学講座助教授
1995年10月	ノボルディスクファーマ(株)取締役開発本部長
1998年 4月	川崎医科大学内科学（糖尿病）講座教授
2002年 4月	川崎医科大学付属病院副院長、内科学講座主任
2010年 4月	川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学講座主任教授
2013年 4月	川崎医科大学特任教授（総合内科学1）
2013年 4月	川崎医療福祉大学特任教授（総合教育センター担当）

学 会 長

2006年度	日本糖尿病学会中国四国地方会第44回総会（岡山）
2007年度	日本内科学会第96回中国地方会（岡山）
2010年度	日本糖尿病学会第53回年次学術集会（岡山）
2010年度	日本内分泌学会中国支部第11回学術集會会長（岡山）
	その他

賞 罰

1986年	Juvenile Diabetes Foundation Grant & Award (1986 – 1988)
1987年	Michael Rehman Memorial Research Award (米国小児糖尿病財団)
1993年	IFLC International Research Award (国際ライオンズクラブ)
2011年	日本糖尿病学会学ハーゲドーン賞
	その他

所属学会

日本糖尿病学会（常務理事、評議員、中国四国支部長）
日本内科学会（評議員）、日本内分泌学会（評議員）
日本動脈硬化学会（評議員）、日本糖尿病合併症学会（評議員）
日本病態栄養学会（評議員）、日本老年病学会（評議員）
その他

