

## インスリン抵抗性をターゲットとした メタボリックシンドロームの治療戦略

東浦 勝浩 島本 和明

**要旨:**メタボリックシンドロームは、身体活動度の低下と過食あるいは偏った食生活に伴うインスリン抵抗性が基盤にあるものと考えられる。生活習慣の改善にはバランスのとれた食生活や適度な運動の継続が重要であり、これらのことがインスリン抵抗性の改善に繋がると考えられる。メタボリックシンドロームを構成する危険因子の中では血圧高値の頻度が高く、血圧高値を含むメタボリックシンドロームにおいて心血管疾患発症のリスクが高い。この点からも高血圧を伴ったメタボリックシンドロームでの降圧療法としては、インスリン抵抗性をターゲットとして治療戦略を練ることが重要である。RA系抑制薬は降圧のみならず、TNF- $\alpha$ やアディポネクチンの調節を介して、インスリン抵抗性を改善することからも有用と考えられる。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 353-358)

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, renin-angiotensin system, adiponectin, TNF- $\alpha$

### はじめに

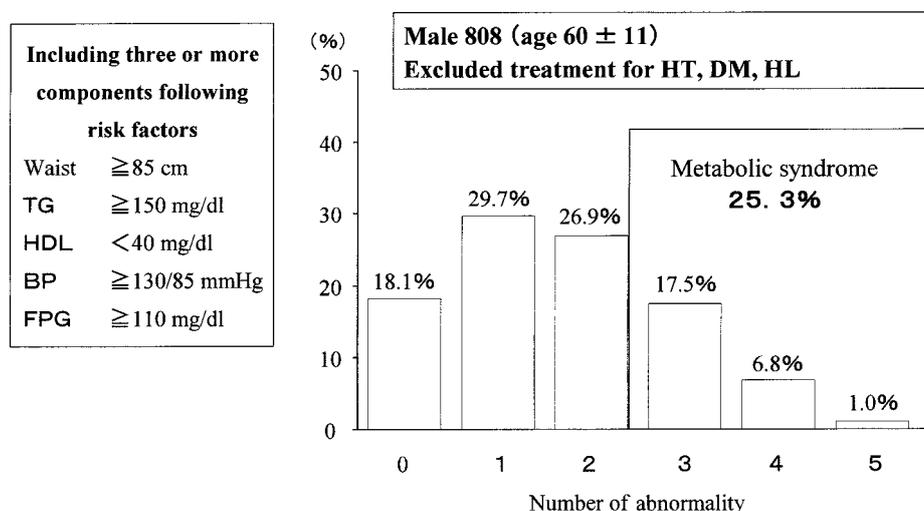
高血圧、糖尿病、脂質代謝異常等は、お互いに重なり合って、また肥満に伴って発症することの多い疾患群であり、こうした一連の疾患をわが国では生活習慣病と呼んでいる。これらの生活習慣病の病態の根幹には、食生活の欧米化や身体活動度の低下といった現代の環境要因が大きく影響しているものと考えられる。つまり、生活習慣の変化が、エネルギーの過剰な蓄積とその消費を減らすことでインスリン抵抗性を惹起し、これを共通の基盤として、生活習慣病の集積が生じてくることが明らかになってきている。このような疾患群に対して、1999年にWHO<sup>1)</sup>、2001年に米国のNational Cholesterol Education Program(NCEP) Adult Treatment Panel(ATP) II<sup>2)</sup>が、メタボリックシンドローム(MS)といった概念を提唱している。さらに最近、その背景因子としての腹部肥満の役割が注目され、腹部肥満を必須とするわが国の診断基準<sup>3)</sup>が新たに提唱されている。本稿ではインスリン抵抗性をターゲットとした、MSの治療戦略について教室の成績を含めて概説する。

### メタボリックシンドロームの疫学的検討

札幌医科大学第二内科では1970年代半ばから高血圧、循環器疾患の病態解明を目的とした前向き疫学研究を継続している。ここでは地域住民検診の断面成績より得た、NCEP-ATP III基準によるメタボリックシンドロームの検討を簡潔に述べる<sup>4)</sup>。対象は北海道2町の検診受診者のうち、高血圧、糖尿病、高脂血症の薬物治療が行われていない男性808名(平均年齢60.3 $\pm$ 11.2歳)である。早朝空腹時の採血により、空腹時血糖値、中性脂肪値、HDLコレステロール値、腹囲径、血圧を測定した。さらに75gブドウ糖負荷試験(75g, oral glucose tolerance test: OGTT)を実施し空腹時、負荷後120分の血糖値およびインスリン値(IRI)を測定した。NCEP-ATP IIIの基準(Fig. 1)に基づき、腹囲径増大(AO)、中性脂肪高値(HTG)、HDLコレステロール低値(LHDL)、血圧高値(HT)、空腹時血糖高値(HFPG)の各群を分類した。NCEP-ATP IIIでは、腹部肥満の指標としての腹囲径を男性で102cm以上としているが、日本人と欧米人の体型の違いを考慮し、日本人

札幌医科大学第二内科

2006年1月5日受付 2006年5月15日受理



**Figure 1** Prevalence of the metabolic syndrome from ATP III definition (Tanno-Sobetsu study). Based on reference 4.

**Table 1** Hazard ratio for cardiac events - Cox's Proportional Hazards Regression

Hazard ratio (95% confidence interval)		
Non-MS	1.0	
HT (+)	2.37 (1.18–4.78)	p = 0.016
AO (+)	2.04 (0.96–4.34)	p = 0.064
HTG (+)	2.20 (0.82–5.90)	p = 0.117
LHDL (+)	2.07 (0.88–4.86)	p = 0.095
HFG (+)	2.20 (0.82–5.90)	p = 0.117

Adjusted for age, smoking and total cholesterol  
Takeuchi H et al. unpublished data.

**Table 2** Multiple regression analysis (Criterion variable: Accumulation of risk)

	$\beta$	t	p
AGE	0.117	3.003	< 0.01
BMI	0.342	8.522	< 0.01
120-IRI	0.213	5.323	< 0.01
Adjusted R <sup>2</sup> = 0.203			
	$\beta$	t	p
AGE	0.100	2.650	< 0.01
BMI	0.352	9.279	< 0.01
HOMA-R	0.249	6.545	< 0.01

Adjusted R<sup>2</sup> = 0.222  
Based on reference 4.

の腹部肥満の指標としてすでに用いられている肥満学会の85cmを基準値とし、これ以上を腹部肥満群とした。また、インスリン抵抗性の指標としてhomeostasia model assessment (HOMA-R) 指数を空腹時インスリン値 × 空腹時血糖値 / 405として算出した。

全対象男性808名での各危険因子保有頻度はそれぞれ、AO群43.1%，HTG群35.7%，LHDL群16.5%，HT群59.4%，HFG群13.8%であった。全対象男性808名での危険因子集積項目数別では、0項目18.1%，1項目29.7%，2項目26.9%，3項目17.5%，4項目6.8%，5項目1.0%となった。3項目以上は25.3%であり、これをMSとして解析した (Fig. 1)。そこでこの対象においてエンドポイントを心疾患 (狭心症，心筋梗塞，心不全，

その他の心疾患)とした追跡を6年間行くと，MSでは非MSに比較して有意な心疾患発症率の上昇 (約2.2倍) があり，MSは心疾患の危険因子であることが示された。またMS群の中で，各因子の有無で非MS群と比較すると，血圧高値を有するMS群でのみ心疾患発症が有意に大であった (Table 1)。このことから，MSの各因子の中でも血圧高値は，最も重要な因子の一つであることが示唆された。一方，年齢，BMI (body mass index) で補正したモデルでみると危険因子の集積において，120分インスリン値，HOMA-R指数はそれぞれ有

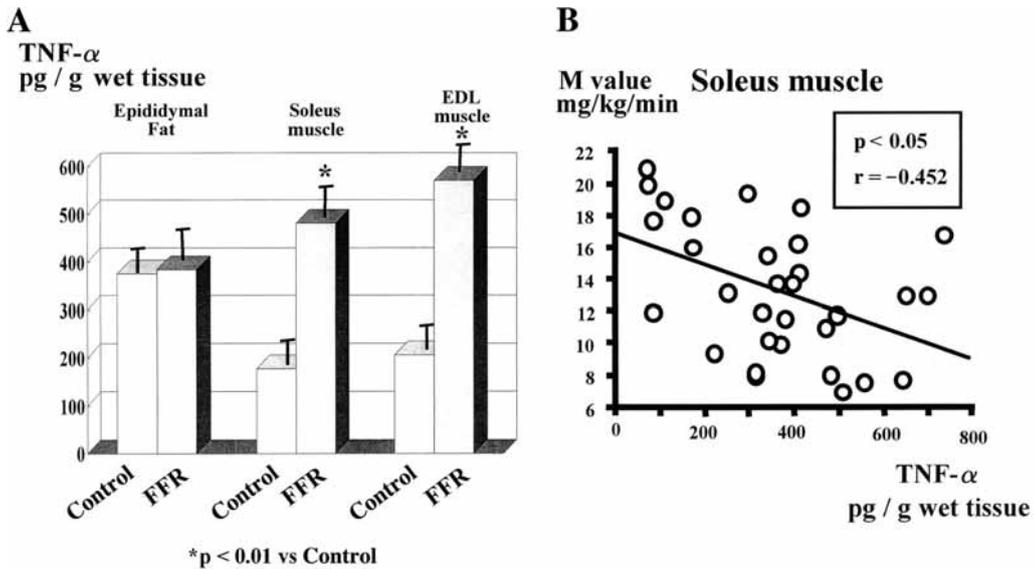


Figure 2 Comparison of TNF- $\alpha$  in epididymal fat and skeletal muscles. Based on reference 7.

意な説明変数であり、インスリン抵抗性が独立してMSの成立に關与することが示された( Table 2 )。以上の結果は危険因子の重複状態がインスリン抵抗性を基盤として発症していることを示唆するものと考えられる。

### インスリン抵抗性とアディポサイトカイン

#### (1) TNF- $\alpha$

肥満患者や肥満動物モデルでは、アディポサイトカインとしての脂肪細胞由来の腫瘍壊死因子( tumor necrotizing factor: TNF ) $\alpha$ が増加しており、これがセラミドなどを介してインスリンの情報伝達系である insulin receptor substrate( IRS )1のセリンリン酸化を亢進させてチロシンリン酸化を抑制し、それ以降の細胞内シグナル伝達を抑制してインスリン抵抗性を惹起する可能性が報告されている<sup>5)</sup>。このTNF- $\alpha$ はヒト臀筋の生検で得られた骨格筋細胞の培養実験の結果から、骨格筋細胞でも産生されている<sup>6)</sup>ことが明らかにされている。そこで非肥満でインスリン抵抗性・高血圧モデルである高フルクトース食ラット( FFR )の副睾丸周囲脂肪組織、ヒラメ筋、長指伸筋組織内のTNF- $\alpha$ を検討したところ、脂肪組織では差を認めなかったが、ヒラメ筋と長指伸筋ではいずれもFFRで有意な高値を示した( Fig. 2A )。しかも、両骨格筋組織内TNF- $\alpha$ 濃度とインスリン

感受性の間には有意な負の相関( Fig. 2B )も認められた<sup>7)</sup>。したがって、骨格筋組織TNF- $\alpha$ はオートクリン、パラクリン的に骨格筋に作用して糖代謝に關与し、このTNF- $\alpha$ の増大は前述の機序などを介してインスリン抵抗性を惹起している可能性が推測される。次にTNF- $\alpha$ のインスリン感受性に対する影響を、TNF- $\alpha$ の変換酵素( TNF- $\alpha$  converting enzyme: TACE )の阻害薬を用いて検討<sup>8)</sup>した。FFRにTACE阻害薬を同時投与してインスリン感受性を評価すると、FFRのインスリン抵抗性を有意に改善していることから、TNF- $\alpha$ の増大がインスリン抵抗性の機序の少なくとも一部をなすと考えられる。そこで、この骨格筋組織のTNF- $\alpha$ にアンジオテンシン変換酵素( angiotensin-converting enzyme: ACE )阻害薬とアンジオテンシンII( AII )受容体拮抗薬( angiotensin II receptor blocker: ARB )が影響するか否かを検討したところ、Fig. 3に示すように、ACE阻害薬とARBはFFRにおけるインスリン抵抗性を改善するとともに、骨格筋組織内TNF- $\alpha$ の増大を有意に抑制<sup>7)</sup>した。従来の検討では、心筋組織や腎組織、単球細胞ではA IIがTNF- $\alpha$ の生成、分泌を増大すると報告されているが、骨格筋組織での同様の報告をみない。そこでわれわれは、A IIが骨格筋組織でのTNF- $\alpha$ の生成、分泌に關与するか否かを検討した。正常ラットのヒラメ筋を数mmに細分化

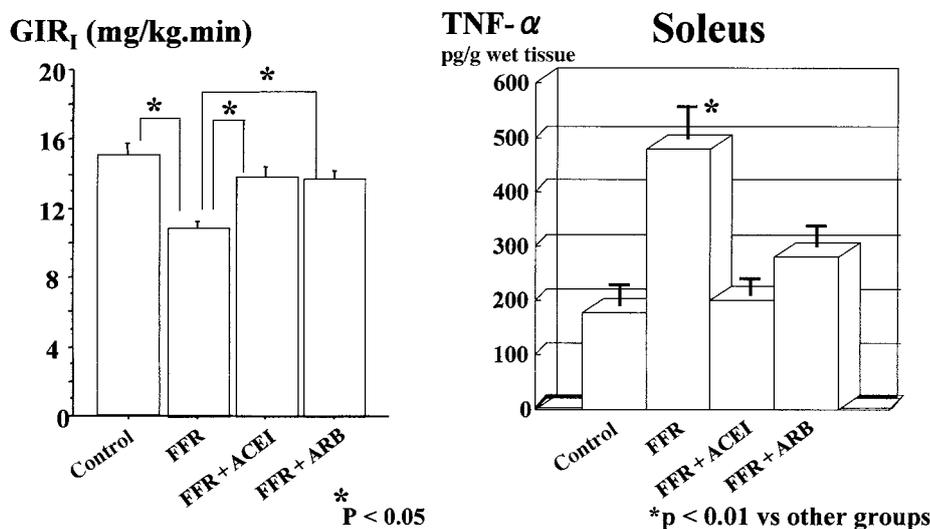


Figure 3 Comparison of GIR and TNF- $\alpha$  in soleus muscles in each group. Based on reference 7.

してインキュベーションし、上清中のTNF- $\alpha$ を測定すると、 $10^{-7}$ MのA IIの添加でTNF- $\alpha$ は有意に増大し、かつ、ARBの同時添加はこれを抑制した<sup>7)</sup>。すなわち、骨格筋組織においてA IIは組織内TNF- $\alpha$ の生成・分泌を刺激する因子の一つで、ACE阻害薬とARBのインスリン抵抗性改善効果の一部はA IIの作用の阻害を介するTNF- $\alpha$ の抑制効果である可能性が示唆された。

## (2) アディポネクチン

Maedaら<sup>9)</sup>は1996年に脂肪組織発現遺伝子解析の過程で脂肪組織特異的な新規遺伝子を同定し、この新しいアディポサイトカインをアディポネクチンと命名した。このアディポネクチンは正常ヒト血中に5~10 $\mu$ g/mlという高濃度で多量体を形成して存在する。アディポネクチンはインスリン抵抗性を改善すると考えられており、詳細は明らかではないが、その機序に肝、骨格筋での脂肪酸の $\beta$ 酸化を亢進することがあげられている。他のアディポサイトカインは脂肪組織の増加とともに分泌が増大すると考えられているが、このアディポネクチンは脂肪組織特異的な分泌蛋白質でありながら、その血中濃度はBMIと逆相関を示し、特に内臓脂肪蓄積者で低値を示した。このことについてMaedaらは、肥大した脂肪細胞において発現が亢進しているTNF- $\alpha$ がautocrineあるいはparacrineに働いてア

ディポネクチンの発現を抑制し、脂肪組織が減少すると逆にTNF- $\alpha$ による抑制が解除されて増加するという仮説を提唱している。われわれはインスリン抵抗性を有する本態性高血圧患者においてアディポネクチンが有意に低値で、ACE阻害薬やARBの2週間の投与でインスリン抵抗性が改善し、かつアディポネクチン濃度も有意に増加することを明らかにしている(Fig. 4)<sup>10)</sup>。また、Sharmaら<sup>11)</sup>は、レニン-アンジオテンシン(RA)系の刺激は前駆脂肪細胞がインスリン感受性の高い小型の脂肪細胞に分化するのを抑制し、RA系抑制薬はこの抑制を解除することで小型の脂肪細胞への分化を誘導し、結果としてアディポネクチンも増加するとの仮説を提唱している。われわれはインスリン抵抗性モデルでありかつRA系が亢進しているFFRにおいて、副腎丸周囲の脂肪細胞のサイズが有意に大であり、RA系抑制薬を投与することで脂肪細胞のサイズが対照群と同等のレベルまで回復することを報告<sup>12)</sup>している(Fig. 5)。この結果はRA系が脂肪細胞の分化に関わっているというSharmaらの仮説を裏付ける証左と考えられる。

## メタボリックシンドロームの治療戦略

メタボリックシンドロームは、身体活動度の低下と過食あるいは偏った食生活に伴うインスリン抵抗性が基盤にあるものと考えられる。このことから、生活習慣

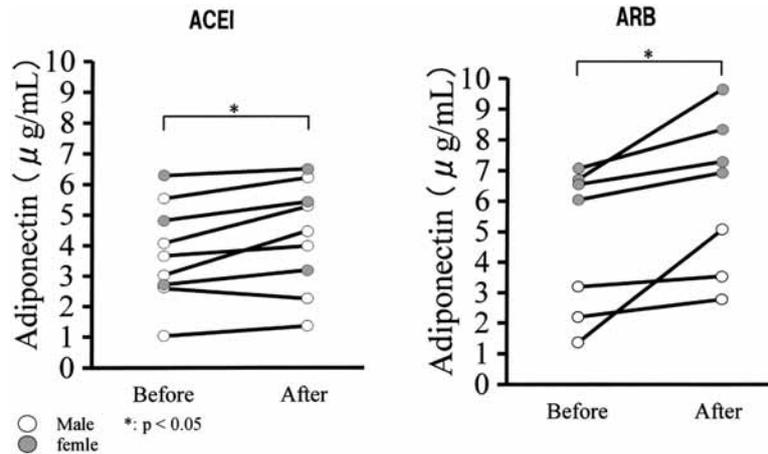


Figure 4 The effects of adiponectin with ACE inhibitor or ARB. Based on reference 10.

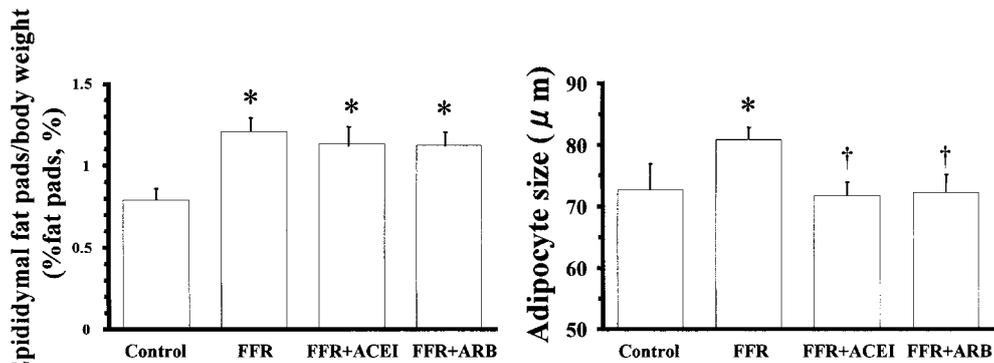


Figure 5 Comparison of epididymal fat in each group.

\*:  $p < 0.05$  vs control, †:  $p < 0.05$  vs FFR

©2004 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. All rights reserved. Furuhashi M, Ura N, Takizawa H et al: Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J Hypertens*, 2004, 22: 1977–1982.

の改善においてはバランスのとれた食生活や適度な運動の継続が重要であり、これらはインスリン抵抗性の改善に繋がると考えられる。しかしながら、このような生活習慣の改善の継続はしばしば困難を伴い、十分な効果を得られないことも多い。メタボリックシンドロームでは、合併する危険因子のうち血圧高値の頻度が高く、血圧高値を含むメタボリックシンドロームにおいて心血管疾患発症のリスクが高い。これらのことから、高血圧を伴ったメタボリックシンドロームにおける降圧療法としては、インスリン抵抗性をターゲットとした治療戦略を練ることが重要と考えられる。その中でもRA系抑制薬は降圧のみならず、TNF- $\alpha$ やアディポネクチン

の調節を介して、インスリン抵抗性を改善することが明らかとなってきており有意義な薬剤と考えられる。

## 文 献

- 1) Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. *Diabet Med*, 1999, 16: 442–443.
- 2) Grundy SM, Becker D, Clark LT et al: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285: 2486–2497.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：タボ

- リックシンドロームの定義と診断基準 . 日本内科学会雑誌, 2005, **94** : 188–203 .
- 4) 竹内 宏, 斎藤重幸, 高木 覚 他 : 日本人男性におけるMetabolic Syndromeとインスリン抵抗性の検討 - 端野・壮警研究 - . 糖尿病, 2003, **46** : 739–744 .
- 5) Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D et al: Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . J Clin Invest, 1994, **94**: 1543–1549.
- 6) Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT et al: The expression of TNF $\alpha$  by human muscle. Relationship to insulin resistance. J Clin Invest, 1996, **97**: 1111–1116.
- 7) Togashi N, Ura N, Higashiura K et al: The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. J Hypertens, 2000, **18**: 1605–1610.
- 8) Togashi N, Ura N, Higashiura K et al: Effect of TNF- $\alpha$ -converting enzyme inhibitor on insulin resistance in fructose-fed rats. Hypertension, 2002, **39**: 578–580.
- 9) Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun, 1996, **221**: 286–289.
- 10) Furuhashi M, Ura N, Higashiura K et al: Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. Hypertension, 2003, **42**: 76–81.
- 11) Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K et al: Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. Hypertension, 2002, **40**: 609–611.
- 12) Furuhashi M, Ura N, Takizawa H et al: Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. J Hypertens, 2004, **22**: 1977–1982.

## Significance of Insulin Resistance to Metabolic Syndrome in Japan

Katsuhiko Higashiura and Kazuaki Shimamoto

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Hokkaido, Japan

**Key words:** insulin resistance, metabolic syndrome, renin-angiotensin system, adiponectin, TNF- $\alpha$

Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are recognized not only in type 2 diabetes mellitus (DM) but also in essential hypertension (EHT), hyperlipidemia, and obesity; these are known as the components of metabolic syndrome. We examined the relation between insulin resistance and the accumulation of the components of metabolic syndrome in residents of rural communities in Japan. To assess the existence of insulin resistance, we used a practical index based on the euglycemic-hyperinsulinemic glucose clamp method. We defined that the subjects with value of HOMA-R > 1.73 have insulin resistance. The number of the components of metabolic syndrome was particularly high in subjects with HOMA-R > 1.70. When residents of rural communities in Japan were followed for 8 years, the incidence of cardiovascular diseases (CVD) was higher in subjects with insulin resistance than those without. These findings suggest that insulin resistance underlies a significant part of metabolic syndrome, and insulin resistance is one of the major facilitating factors of genesis and progression of CVD. An angiotensin converting enzyme inhibitor and/or an angiotensin II blocker modulated adipocytokines, such as a TNF- $\alpha$  and adiponectin, improved insulin resistance. Thus, inhibition of the renin-angiotensin system played a significant part in treating metabolic syndrome with hypertension. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 353–358)