

病態基盤としてのインスリン抵抗性

島野 仁

要 旨：インスリン抵抗性は、肥満や高トリグリセリド血症や脂肪肝などを合併することが多く、2型糖尿病ならびに動脈硬化症のハイリスクとして認識されてきた。現在メタボリックシンドロームの根底病態とされる内臓脂肪肥満とも深く関連している病態である。その分子機序として、血中のアディポカイン、細胞内での炎症シグナル、脂肪毒性と関連したエネルギー代謝の破綻が注目されているが、根底にある個体としてのエネルギーバランス破綻の分子基盤の解明が重要である。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 429-434)

Key words: IRS, SREBP, TFE3, fatty liver, lipotoxicity

インスリン抵抗性とリスク重積

インスリン抵抗性は、従来2型糖尿病の発症における重要な病態として考えられてきた。遺伝的素因に加えて、過食、脂質摂取過多、運動不足など生活習慣の悪化により、インスリン抵抗性が生じる。インスリン作用の効率の低下に対して、膵臓β細胞が代償的にインスリンを過分泌することにより高インスリン血症で対応するが、いずれβ細胞が疲弊して、インスリン分泌不全をきたし、血糖が上昇し、糖尿病が顕在化する。以上が、多くは肥満を介する欧米型の2型糖尿病の病態である。2型糖尿病の細小血管合併症は、高血糖の長期的持続がその発症に深く関連するが、大血管合併症すなわち動脈硬化症は、糖尿病の前段階である耐糖能異常から進展していることが、DECODEや舟形スタディなどの疫学により示されてきた。したがって、インスリン抵抗性は、糖尿病を引き起こす病態であるのみならず、早期から動脈硬化症へのリスクにもなることが推測される。心血管系イベントを起こす各リスク、特に代謝性のリスクならびに高血圧は、同一症例に重積する傾向があり、またそのリスクは、一つひとつが重症でなくても重積により、相乗的に動脈硬化を進展させる。したがってリスク重積患者は効率的

筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科

にスクリーニングして、リスク管理を行い心血管イベントを防ぐことが重要であり、一群の症候群として扱うべきと考えられた。これがReavenのシンドロームXを皮切りに、現在のメタボリックシンドローム設定の基本的なコンセプトになっている。

一方、リスクが重積するには、共通の病態が存在するはずである。肥満の病態から研究が進展した内臓脂肪肥満とあわせて、インスリン抵抗性がメタボリックシンドロームの根幹となる病態として注目されてきた。確かにもともとインスリン抵抗性を有する個体は、肥満や高トリグリセリド血症や脂肪肝などを合併することが多かったことから、2型糖尿病ならびに動脈硬化症のハイリスクとして認識されてきた。

メタボリックシンドローム診断基準におけるインスリン抵抗性

上記のようにインスリン抵抗性を共通病態におく考えは歴史的にも糖尿病との関連が強く、ADA(American Diabetes Association)やESD(European Society of Deabetes)などから発信されてきた。ただ予防的見地から症候群の設定にあたり、評価が煩雑でむずかしいインスリン抵抗性は、スクリーニングのための簡便で適切なマーカーがないことが問題となった。空腹時インスリン値やHOMA(homeostasis model assessment)Rにせ

2006年7月17日受理

よ、インスリン測定自体も簡便ではなく、また、より正確なクランプスタディは研究レベルではあっても実践的ではない。インスリン抵抗性が現在のメタボリックシンドロームの診断基準項目に含まれていない大きな理由がここにある。現在、日本のメタボリックシンドロームの最上流病態とされている内臓脂肪肥満と並んでインスリン抵抗性がよく比較されるが、両者は深く関連している。ウエスト周囲径を指標とした腹部肥満は、内臓脂肪の蓄積だけではなく、間接的にインスリン抵抗性の指標として代用されている。

したがって、インスリン抵抗性は、診断項目には含まれていないものの、重要な病態であり、その分子機序を知り、是正する治療戦略が、糖尿病ならびに心血管系疾患の予防に極めて重要であることに変わりはない。

インスリン抵抗性の責任臓器の問題とエネルギー代謝

もともとインスリン抵抗性は、血中インスリン値から想定されるほどに血糖が下がらない状態で、糖尿病の発症病態としてインスリン分泌障害と対となるインスリン作用不全状態を指す臨床的な用語であった。一方、インスリン作用の分子基盤が細胞内シグナルレベルで明らかになり、インスリン抵抗性の分子基盤もそのプロセスの異常として捉えられるようになった。

インスリンの重要標的臓器が、筋肉、脂肪、肝臓そして最近では膵β細胞、脳に広がり、それぞれ血糖やエネルギー代謝に重要な役割を演じていることがわかり、個体としてのインスリン抵抗性も、どの臓器でのインスリン抵抗性がどの程度であるかを評価する必要がでてきた。動物におけるインスリン抵抗性モデルは数多く知られるが、臓器別の研究により各臓器でのインスリン抵抗性が全身のインスリン抵抗性の説明として示されている。しかし、ヒトの糖尿病やメタボリックシンドロームにおけるインスリン抵抗性は責任臓器の視点では複雑である。特に最近注目されているように、エネルギー代謝の臓器間でのクロストーク効果のため、1つの臓器のエネルギー代謝やインスリン感受性の変化が他の臓器にも、血中因子や神経系を介して、2次的に影響を与え、臓器別に全身のインスリン抵抗性を区別して評価することが困難になりつつある。たとえばインスリン抵抗性改善薬の効果についても、もともと脂肪組織を標的とするPPAR γ アゴニスト

であるチアゾリジン誘導体、肝臓のAMPキナーゼ活性化作用のあるピグアナイド剤も、それぞれの標的臓器のみならず、骨格筋へのインスリン感受性まで改善効果を発揮することが知られている。いまのところ、ヒトにおいては、筋肉による糖取り込み、肝臓による糖放出制御が血糖制御の中核であり、筋肉ならびに肝臓におけるインスリン抵抗性が重要であることは推測しやすい。最近のMRI、PETなどを用いた検討からもそれが示唆されている。実際の全身性インスリン抵抗性は、これらのインスリン標的臓器におけるインスリン抵抗性が複合していると推測される。

数十年前の欧米、戦後の日本に認められるように飽和脂肪酸の摂取過剰が肥満、インスリン抵抗性を増加させてきた疫学的事実、筋肉内の脂肪含量の増加や脂肪肝がインスリン抵抗性に合併していることから推測されるように臓器における脂肪毒性機序のインスリン抵抗性への強い関与が推測される。さらに、肥満はインスリン抵抗性を伴いやすいこともよく知られた事実である。ここで、肥満がインスリン抵抗性を惹起しているのか、肥満を起こすようなエネルギーバランスの破綻状態がインスリン抵抗性を同時に引き起こしているのかは鶏と卵のように結論はできないと思われる。現在、肥満、特に内臓脂肪型肥満の場合に脂肪組織から分泌されるアディポカインのバランスの異常がインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム、糖尿病の病態の発端になると説明されているが、これは前者に基づいた観点である。一方、エネルギー代謝のバランスの破綻が、各臓器においてインスリン作用を抑制してインスリン抵抗性をきたし、内臓脂肪肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧といったメタボリックシンドロームの各コンポーネントが顕在化しているという視点も重要と思われる(Fig. 1)。

インスリン抵抗性の分子機序

既述のように、インスリンシグナルの解明により、インスリン抵抗性の分子機序は、インスリンシグナルカスケードの障害として認識される。またその発端としては、血中のアディポカインのバランス異常、細胞内での炎症シグナル、脂肪毒性と関連したエネルギー代謝の破綻が注目されている。特にPPARsやSREBP(sterol regulatory element binding protein)1cなどのエネルギー代謝転写因子がメタボリックシンドロームの病態の改善

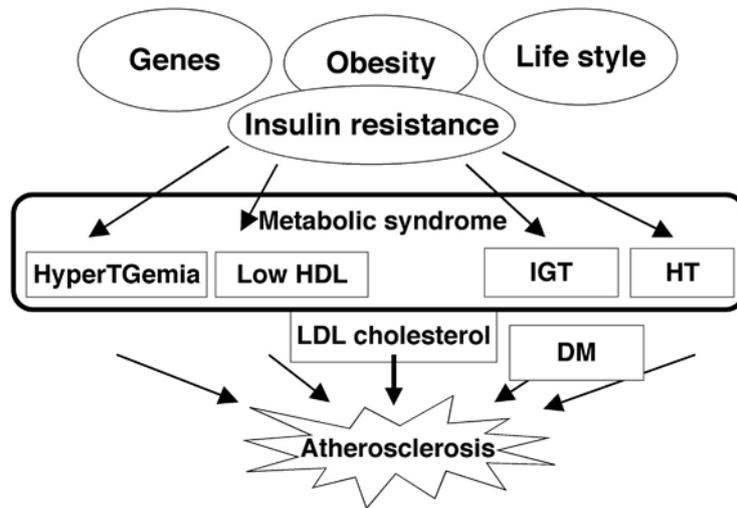


Figure 1 Metabolic syndrome.
 HyperTGemia: hypertriglyceridemia, HDL: high density lipoprotein, IGT: impaired glucose tolerance, HT: hypertension, LDL: low density lipoprotein, DM: diabetes mellitus

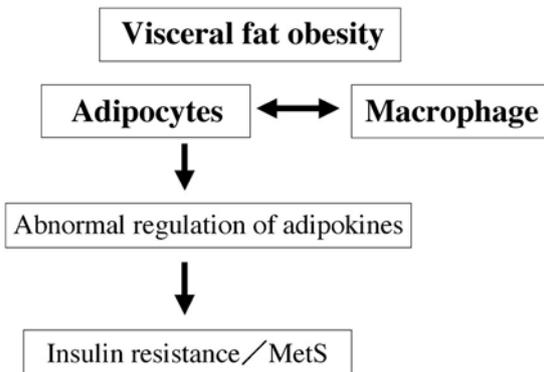


Figure 2 Adipokine theory.

悪化に関与している。根底にある個体としてのエネルギーバランス破綻がこれらエネルギー転写因子の異常につながる分子基盤の解明が重要である。しかし臨床的にその治療の基本は、食事療法、運動療法を中心とした生活習慣の改善であることを忘れてはならない。

**肥満細胞からのメカニズム：
 アディポカインストーリー(Fig. 2)**

インスリン抵抗性を最も引き起こしやすい病態は肥満である。肥満病態の分子基盤の進展が著しい。脂肪細胞が単に栄養の貯蔵庫として機能し、肥満に関与

るだけでなく、アディポカインと総称される生理活性物質を分泌して、全身のエネルギー代謝に影響を与える臓器であることが明らかになった。食欲、エネルギー消費を支配し、肥満、インスリン感受性の調整に深く関わるレプチンの発見や、肥満細胞からTNF (tumor necrosis factor) α^1 、PAI (plasminogen activator inhibitor) -1 など炎症や凝固系に影響を与える分子が分泌されることがわかり、この領域の研究が進展した。アディポカインは、必ずしも肥満にかかわる病態を進展させるものばかりではなく、最近注目されているアディポネクチンのようにエネルギー消費にかかわり病態を改善させるが、肥満病態では低下している分子も存在する。脂肪細胞を標的とするインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジンは、脂肪細胞のPPAR γ のアゴニストで、TNF α の分泌を抑制したり、アディポネクチンを誘導し、病態を改善させる方向に働く。インスリン抵抗性を惹起させるレジスチン、RBR (retinol binding protein) α^2 など新しい脂肪由来のインスリン抵抗性惹起因子が続々発見され注目されている。

**炎症の関与：
 細胞内インスリンシグナルの障害機序(Fig. 3)**

インスリン受容体やIRS (insulin receptor substrate) あるいは、それ以降の細胞内シグナルを担っているイン

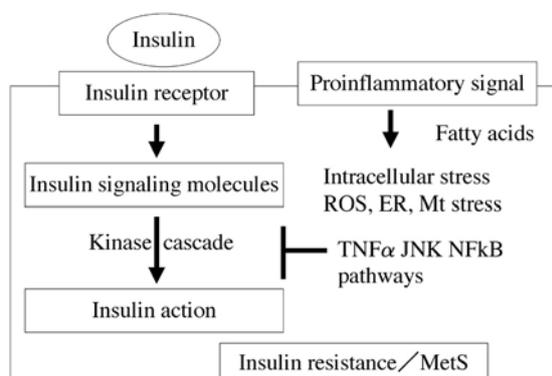


Figure 3 Proinflammatory signals and insulin resistance.

インスリンシグナル分子は、特定のチロシン残基のリン酸化カスケードを介してシグナルが伝達される。このどこかに障害が起きていることが細胞内におけるインスリン抵抗性の分子基盤と考えられている。インスリン抵抗性の惹起のメカニズムにTNF α やJNK(c-Jun N-terminal kinase)シグナルなど炎症、ストレスの関与が注目されている。特にTNF α 、酸化ストレスやER(endoplasmic reticulum)ストレスとしてJNK経路³などが、インスリン受容体やIRSのセリンリン酸化を引き起こし、本来のチロシンリン酸化のシグナル伝達を阻害することが、推測されている。その結果、たとえば骨格筋や脂肪細胞では、血中インスリンが上昇してもGLUT4(glucose transporter 4)の細胞表面への移動が起こらず血糖の取り込みが低下し、効率的な血糖の低下が起こらない。また、肝臓においてはインスリンによる糖新生や糖放出の抑制が起こりにくく血糖が上昇する。

インスリン抵抗性における炎症の関与について興味深い点は、肥満におけるアディポカインの分泌も、肥大化した脂肪細胞から単独で分泌されるのではなく、マクロファージの侵入と脂肪細胞との間のTNF α 、MCP(monocyte chemoattractant protein)1などを介したクロストークが関与していることである^{4,5}。動脈硬化病変において、脂質の蓄積のみならずマクロファージの侵入と炎症機転が関与していることと話が似ている。

エネルギー代謝転写因子研究の展開と メタボリックシンドローム

栄養代謝を担う酵素の多くは、長期的な制御は

mRNAレベル、つまり転写レベルで調節されている。したがって、それを上流で制御するエネルギー代謝転写因子が重要となる。エネルギー代謝転写因子、特に核内受容体研究の進展とともにその多くが糖脂質代謝をつかさどる転写因子であることがわかった。また、組織にトリグリセリドが蓄積する脂肪毒性とインスリン抵抗性が生じることや、PPAR α やAMPキナーゼを代表とする燃焼系の活性化による病態改善作用から、脂質代謝がインスリン抵抗性と深く関連していることが明確になった。チアゾリジン誘導体薬はPPAR γ のアゴニストであり、脂肪細胞を直接的な標的としたインスリン抵抗性改善薬として糖尿病治療に使用されている。さらに高トリグリセリド血症や低HDL(high density lipoprotein)血症も改善して動脈硬化のリスクを減弱させ、ハイリスク患者における心血管イベントの予防効果が報告されている(PROactive)。フィブラート系薬はPPAR α の薬剤アゴニストであり、血中トリグリセリドを低下させ、HDLコレステロールを上昇させる高脂血症薬剤である。特に糖尿病患者を対象とした大規模スタディ(BIP, FIELD)で、心血管イベントの予防効果が報告されている。また、メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性に対する効果も注目されている。これらの薬剤は、それぞれの転写因子を活性化し、トリグリセリドの低下作用やインスリン抵抗性改善作用を発揮するためメタボリックシンドロームの病態に直接作用する薬剤として期待されており、エネルギー代謝転写因子がメタボリックシンドロームの病態に重要な役割を果たしていることを端的に表している。ただし、動脈硬化症の予防や治療においては診療ガイドラインに従ったコレステロール値とリスク評価に基づくが、その第1選択薬は、スタチンである。

インスリン抵抗性惹起転写因子SREBP-1cと 改善因子TFE3

PPAR α とは反対に肝臓で脂肪酸やトリグリセリド合成をつかさどっている転写因子がSREBP-1cである⁶。主に動物実験からの知見であるが、SREBP-1cは栄養状態に応じて発現が誘導され、糖、炭水化物から脂肪酸合成を誘導するが生理的役割のみならず、過食、インスリン抵抗性状態では過剰に活性化して、脂肪肝に関与する⁷。また、肝臓から分泌されるVLDL(very low density lipoprotein)をトリグリセリドリッチにして高トリ

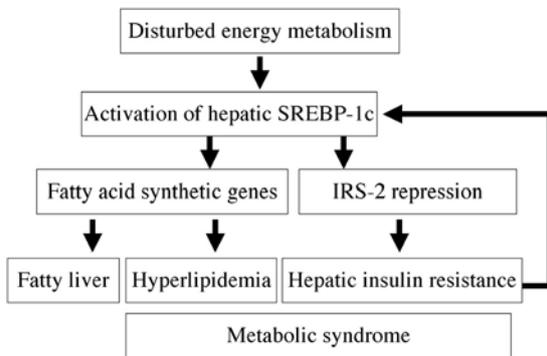


Figure 4 Activation of hepatic SREBP-1c and metabolic syndrome.

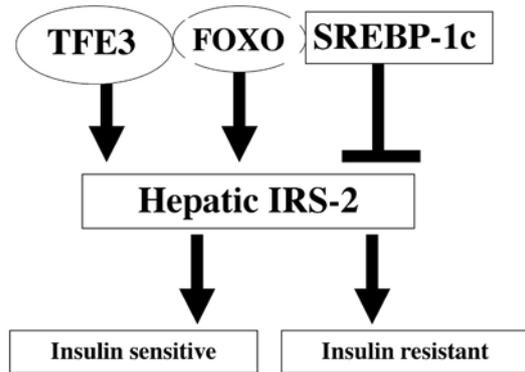


Figure 5 Regulation of hepatic insulin sensitivity by FOXO1, SREBP-1c, and TFE3.

グリセリド血症や高レムナント血症にも関与する(Fig. 4)。また、肝臓における主要なインスリンシグナル分子であるIRS-2を、そのプロモーターに直接結合して発現を抑制して、肝臓のインスリン抵抗性を悪化させる⁸⁾。トリグリセリドを低下させる多価不飽和脂肪酸は肝臓のSREBP-1cを抑制する。

また最近、このIRS-2を逆に活性化させる新規の転写因子としてTFE3が見出された⁹⁾。TFE3はFOXO (forkhead box O)と協調的にIRS-2プロモーターを活性化して、IRS-2を誘導する。この作用やその他のインスリンシグナル分子への作用を介してインスリン感受性を著しく増進する(Fig. 5)。その結果、TFE3の過剰発現は、インスリン作用が活性化し、グリコーゲンやタンパク合成は亢進するが、SREBPの活性化を抑制するInsig1の誘導を介してSREBP-1cを抑制し、脂質の合成を低下させた。TFE3の過剰発現は種々のインスリン欠乏型、インスリン抵抗性糖尿病モデルにおいて血糖を改善させた。インスリン抵抗性の新規の治療標的として期待される。

文 献

1) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, **259**: 8-91.

2) Yang Q, Graham TE, Mody N et al: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005, **436**: 356-362.
 3) Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E et al: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, 2004, **306**: 457-461.
 4) Weisberg SP, McCann D, Desai M et al: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1796-1808.
 5) Xu H, Barnes GT, Yang Q et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1821-1830.
 6) Shimano H: Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) family as global regulators of lipid synthetic genes in energy metabolism. *Vitam Horm*, 2002, **65**: 167-194.
 7) Yahagi N, Shimano H, Hastay AH et al: Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in *Lep^{ob}/Lep^{ob}* mice. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 19353-19357.
 8) de T, Shimano H, Yahagi N et al: SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 351-357.
 9) Nakagawa Y, Shimano H, Yoshikawa T et al: TFE3 transcriptionally activates hepatic IRS-2, participates in insulin signaling and ameliorates diabetes. *Nat Med*, 2006, **12**: 107-113.

Hepatic Insulin Resistance as a Mechanism of Metabolic Syndrome

Hitoshi Shimano

Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism),
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Key words: IRS, SREBP, TFE3, fatty liver, lipotoxicity

Insulin resistance has been noted as the major pathophysiological state leading to type 2 diabetes. It has also been known to precipitate cardiovascular diseases. In the conceptual formation of metabolic syndrome as a cluster of cardiovascular risks, insulin resistance has been thought to be an upstream pathology, as well as visceral obesity. Pathogenesis of insulin resistance is complex, prompting certain hypotheses such as the adipokine theory from adipose tissue, proinflammatory signals which inhibit insulin signaling, and disturbed balance of energy metabolism transcription factors. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 429–434)