

## 就任講演

# インスリン抵抗性と糖尿病

小林 正

富山医科薬科大学内科学第1教室

糖尿病の原因は種々存在するが、大きく分けるとインスリンの分泌の障害と、インスリンの作用不足の二つが挙げられる。通常日常臨床で接する糖尿病患者は殆んどが NIDDM (インスリン非依存性糖尿病) で、この場合にもインスリン分泌不足とインスリン作用低下が存在する。このような NIDDM の病態の解明の手段として極端にインスリン作用の低下している状態で、インスリン分泌の保たれている先天的な疾患群であるインスリン受容体異常症が挙げられる。ここでは、このインスリン受容体異常症の診断、病態解明の過程と、NIDDM でのインスリン抵抗性について概説する。

### 1. インスリン受容体異常症 —その遺伝子解析—

インスリン作用の第一歩はインスリンのインスリン受容体への結合である。結合したシグナルは細胞内に伝えられ、糖輸送の亢進などインスリン作用を発揮する。したがってインスリン受容体の異常でインスリン作用が障害し、いわゆるインスリン抵抗性の著しい状態に陥る。この場合、生体はインスリンの分泌を過剰に増し、このインスリン抵抗性の状態に overcome する様な反応を示す。

インスリン受容体異常症はその障害の部位により分類されるが、大きく分けると、インスリンの結合が著明に低下する状態と、インスリンの結合は正常であるが、結合以後のシグナル伝達が障害される場合がある。これらの障害部位の大体の推測はインスリン結合の程度や細胞膜上に存在するインスリン受容体の量の測定や、受容体の分子量の測定を電気泳動などを使うことにより明らかにすることができる。またインスリン受容体は自己リン酸化を行うことのできる酵素としての性格も有するので、その測定も可

能であり、インスリン結合とこの酵素活性との間でのような関係にあるかを検討することにより、シグナル伝達の障害などが明らかになる。ある程度の障害部位あるいはメカニズムが判明したならば、その構造異常あるいは受容体数の減少を明らかにするには、インスリン受容体遺伝子の解析が必要となる。

遺伝子の解析にはまず患者より得た白血球より genomic DNA を抽出し、インスリン受容体遺伝子の22ヶのエクソンをそれぞれのエクソンをはさむプライマーを使用して Polymerase chain reaction を行い、各エクソンを増幅する。得られた各エクソンの DNA の塩基配列を直接 sequence 法にて決定する。このようにして構造蛋白の各アミノ酸の配列が決定され、point mutation の有無や欠点などが明らかにされる。例えばインスリン受容体はその生合成の過程で二つの部位に切断され成熟した形で細胞膜に挿入される。もしこの切断部位がアミノ酸の変異から切断がなされない場合、大きな受容体として細胞膜に挿入され、結合親和性の低い受容体として機能する。したがって、インスリン結合は低下し、インスリン作用も低下する。そのような状態が姉妹の糖尿病患者に認められたが、遺伝子解析の結果切断部位である—アルギニン—リジン—アルギニン—アルギニン—という塩基のアミノ酸の4番目のアルギニンの遺伝子暗号である AGG が AGT に変位しており、この部位のアミノ酸がセリンに変換していることが明らかとなった。このようなインスリン受容体異常症の患者では身体的な特徴として、皮膚の黒色表皮腫及び多毛症を呈し、女性であれば polycystic ovary の状態が多く認められている。これがどのようなメカニズムでインスリン抵抗性と直接関係しているかは未だ明らかにされていないが、異常に高い血中インスリンが、ovary に存在する IGF-I

受容体と結合して testosterone の産生を促すのではないかという説も提唱されている。

インスリン抵抗性が存在するか否かは、血中インスリンレベルが異常な高値であること、インスリンを静注してその時の血糖低下度が著明に低下しているなどによって明らかとされる。またこのような現象が他の家族や血族の人にみられないかを検討することにより遺伝形式も判明する。上に述べた姉妹の症例では両親はいとこ婚の近親結婚であり、point mutation はホモ結合体として認められた。従って両親ともこのような異常遺伝子を有することが考えられる。一般にこのような異常遺伝子がホモ接合体を示す場合はインスリン抵抗性は著明であり、ヘテロ接合体の場合は軽症である場合が多く、NIDDM の患者のなかにもこのようなヘテロ接合体の遺伝子異常を示す場合も考えられる。

次に以上のようにして、患者より得た遺伝子及びインスリン受容体蛋白の解析より明らかとなった異常が果して、実際に患者でみられるインスリン抵抗性糖尿病の状態を説明できるかを説明する必要がある。このためにインスリン受容体遺伝子の一部を変異した異常遺伝子に組み換えたものを発現ベクターに組み込み、これを細胞の中に入れ、合成されてくるインスリン受容体について解析した。すなわち、患者にみられた point mutation が異常プロセプターとして細胞表面に出てくるのかどうかを証明する必要がある。実際にそのような実験を行ってみると出てくるインスリン受容体は異常に大きくプロセプターが殆どで、インスリン結合も低く親和性は低下していた。したがって遺伝子解析で明らかになった異常はインスリン受容体異常の原因であることが証明されたわけである。しかし、これは細胞レベルでの証明であって、生体で認められた耐糖能障害や polycystic ovary についての証明には transgenic animal すなわち異常遺伝子を受精卵に入れ、これを母胎に戻し、産まれてくる動物の糖代謝などを検討する必要がある。このような試みはこれから是非、富山医科薬科大学でも行いたく思っているが、このような動物の出生率は非常に低く、交配してモデル動物を得る迄時間が要するものと思われる。

## 2. NIDDM でのインスリン抵抗性

一般に我々が臨床でみる糖尿病の患者は殆どが NIDDM であるが、これらの患者ではインスリン分泌の不足に加えてインスリンに対しての抵抗性もみられる。この現象の説明として、インスリンがその効果を発揮する糖輸送系自体の異常や、糖代謝での律速酵素の異常などが考えられるが、インスリン受容体の機能自体にもそのシグナル伝達機構において異常が考えられる。実際この様な患者のインスリン受容体を調べてみると、インスリン結合も低下しており、またインスリン受容体でのシグナル伝達の指標となる受容体の酵素活性（キナーゼ活性）亢進作用は低下していた。このような生体、特に患者を対象とするとき、インスリン受容体の材料をどこから得るか問題となるが、幸い血球(赤血球やリンパ球)にもインスリン受容体は存在し、またインスリン作用の三大標的細胞である肝臓、筋肉、脂肪の中、手術時に筋肉、脂肪などは入手可能であり、ここから得たインスリン受容体について、シグナル伝達を検討することもできる。このようにインスリン作用の第一歩であるインスリン受容体結合、インスリン受容体のシグナル伝達の障害が異常であることが明らかになったが、そのメカニズムは未だ明らかになっていない。NIDDM 患者でのインスリン受容体遺伝子の解析は、正常であることが報告されており、恐らく受容体の構造蛋白そのものは正常と思われるので、可逆的な NIDDM 特有の受容体に対しての修飾がこの病態に認められるものと考えられる。高血糖、protein kinaseC 活性の上昇、フォスファターゼの上昇など様々の NIDDM にみられる現象がインスリン受容体機能低下に関係するものと予想され、これを in vitro において再現させ検討すると、高血糖と高インスリン濃度が存在する場合には、受容体機能は低下している結果が得られ、更に詳細な検討が待たれる。

## 3. これからの展望

インスリン作用の機序は未だ明らかにされていない。インスリン作用の最初のステップのインスリン受容体結合とそのシグナル伝達については、受容体の構造の解析から明らかになる部分が多い。これ迄

受容体遺伝子及び、受容体の一次構造も明らかになったが、三次構造は未だ不明である。これを明らかにすることにより、初めてその機能が解明されるものとする。これは NIDDM での受容体機能異常にもつながるとも考えられる。このため大量の受容体が必要となると同時に細胞膜上に存在する場合の構造変化、またインスリン結合時惹起される受容体の変化など重要なポイントとなる。これは transgenic animal の問題と共にこれからの大きな課題となる。

これらを解明することにより、インスリン作用障害に対して有効な薬剤も開発されるものと期待され、あるいは現在存在する薬剤の機序の解明にもつながると考えられる。

臨床から得られた問題点を進んだ分子生物学の手法を応用して解決し、これを再び臨床に返し、患者治療に応用する——これがどの程度当大学で実現可能になるか我々の大きな課題である。