

糖尿病学の最近の動向

中村 直登¹ 福田文彦²¹明治鍼灸大学 内科学教室 ²第一東洋医学臨床教室

1. はじめに

我が国の糖尿病患者数は約500万人であろうとの報告が昨年厚生省から出されている¹⁾。第2次大戦終了以後、日本は順調に経済的復興を成功させたが、経済成長に伴って国民の疾病構造も変化した。国民の栄養状態の改善と共に感染症は減少し、逆に成人病、特に糖尿病が次第に増加し、今後も年々増加すると考えられ、正に日本人の国民病となりつつある。この糖尿病患者数増加の原因として多くの人は近年の食糧事情の変化、すなわち過剰なカロリーの摂取を第1の原因と考えているが、これは誤りである。厚生省の調査によれば、この10年間、国民1人当りのカロリー摂取量に大きな変化はなく、食事内容の変化はあるものの、カロリーの過剰摂取が糖尿病患者数増加の原因ではない。原因の主たるものは運動量の減少であり、今日の便利性中心の社会やスポーツをする機会の減少が国民を糖尿病へ追い立てていると考えられる。あと一つ重要なことは、日本人の耐糖能は容易に悪化するということである。すなわち、米国との比較において、糖尿病の罹患率は日米共に同程度であるが、日本人には米国人に見られる様な肥満者は少なく、また摂取カロリー量も少ない。もし日本人の生活が将来より米国化した場合、日本人の糖尿病罹患率は米国をはるかに上回ることが予想され、日本人社会にとって看過出来ない事態となる。従って、糖尿病の原因を解明し、また新しい治療法について検討することは我々日本人にとって今日大変重要な意味を持つのである。

2. 糖尿病の原因

糖尿病は大きく分けると2つのタイプに分類出来る(表1)。1つはインスリン依存型糖尿病(IDDM)であり、あと1つはインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)である。この2つのタイプの糖尿病は病因においても、またその臨床像においても異なっている。IDDMは膵ランゲルハンス氏島(ラ氏島)に対する自己免疫が病因と考えられ、若年者に好発し、急激な高血糖で発症し、ケトosisを伴い、膵ラ氏島に対する自己抗体であるIslet Cell Antibody(ICA)やIslet Cell Surface Antibody(ICSA)が血清中で陽性となる²⁾。またIDDM発症直後の剖検例にて膵ラ氏島にリンパ球の浸潤(ラ氏島炎)が見られることが自己免疫疾患である証拠とされている³⁾。一方NIDDMの原因は今日なお不明である。NIDDMは中年以降に主として発症し、発症は緩徐で、ケトosis傾向に乏しく、糖尿病患者全体の95%を占める。また遺伝性の強いことでも知られている⁴⁾。以上の二つのタイプは共に病因は十分に解明されておらず、従って予防法や根治法はまだ無いが、最近興味ある知見が報告されており、それらを紹介すると共に今後の発展について以下に論ずる。

(1) IDDM

人間のIDDMが自己免疫疾患である根拠としてIDDM発症直後の患者の剖検例にて膵島炎を認めること³⁾、患者血清中に抗膵島抗体を認めること²⁾、及び発症直後より免疫抑制剤であるサイクロスポリンを投与するとIDDMの悪化を防止で

表1 糖尿病の病型

	IDDM	NIDDM
臨床象・疫学		
発症年齢	多くは若年 (小児～青年)	多くは中年以降
発症 (様式)	一般に急激	緩徐
肥満傾向	—	大
ケトーシス傾向	あり	なし
成因・病態生理		
糖尿病の家族歴	少ない	多い
一卵性双生児一致率	<50%	95%<
HLAとの関連	あり	なし
インスリン分泌	著明低下～欠落	多くは分泌不全
膵頭炎	初期にあり	なし
ICA・ICSA	初期に高頻度	なし
自己免疫疾患合併	ときにあり	なし
ウイルス感染	一部あり	なし
治療		
インスリン治療	必須	必須でない (必要なことあり)
経口剤	無効	しばしば有効

きることが挙げられている^{3,5)}。人間より得られるデータは主として以上のみであり、これ以上人間を材料として病因解明のデータを得るのは困難であるため、以後はモデル動物である Bio-breeding (BB) ラットを用いての成績を紹介する。BB ラットはカナダにて Nakhooda らによって開発された IDDM モデル動物である^{4,6)}。BB ラットは雄雌両性に均等に急激な糖尿病を自然発症し、ケトーシスを伴い、発症は若年期であり、膵島炎を認める点等で人間の IDDM と非常に類似している。

それでは BB ラットの糖尿病の原因は本当に自己免疫であろうか？ BB ラットのリンパ球が膵島

細胞を破壊するかどうかを検討するため、クロム遊出試験を用いて検討した (表 2)。放射性同位元素で標識した膵島細胞を BB ラットの脾リンパ球と共に 14 時間培養すると著明な膵島細胞障害を認め、対照である Wistar Furth (WF) ラット (糖尿病を発症しない) では膵島細胞障害は認めず、この障害は BB ラットに特異的なものと考えられた。また膵島細胞以外の内分泌細胞である GH3 細胞 (成長ホルモン分泌) や PC12 細胞 (カテコールアミン分泌) には障害性がなく、BB ラットのリンパ球は膵島細胞を特

異的に障害すると思われた。

それでは BB ラットのどんなリンパ球が膵島細胞を破壊するのであろうか？ BB ラットのリンパ球ではナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) の活性が高いため、NK 細胞に特異的な抗体である抗アシアロ GM1 抗体で BB ラットを前処置するとリンパ球の膵島細胞障害性は、ほぼ消失した。T 細胞に対する抗体である OX19 を BB ラットに投与したところ膵細胞障害性はやや低下したものの著明な効果は認めなかった。この事実より NK 細胞に膵島細胞障害性があることが推定されたため、更に BB ラットのリンパ球を表面抗原の種類によって染色し、セルソーターにて分類し、同様に膵島

表2 BBラットのリンパ球の膵島細胞, YAC-1, GH3, PC-12の各種細胞に対する障害性

Spleen Cell Pretreatment	Target Cell			
		YAC - 1	GH3	PC-12
Acutely Diabetic DP	48±2 (N=59)	49±2 (N=48)	7±1 (N=53)	10±2 (N=20)
OX19 Monoclonal Ab	39±7 (N=8)	58±4 (N=7)	4±2 (N=3)	9±2 (N=3)
a asialo GM - 1	26±4 (N=5)	4±1 (N=7)	11±2 (N=3)	n.d.
Wistar Furth Control	14±2 (N=30)	56±2 (N=22)	12±2 (N=27)	16±2 (N=11)

%±S.E.M

表3 リンパ球細胞表面抗原にて分類したサブセットの膵島細胞障害性

Spleen Cells		Target & Effector : Target Ratio			
		WF Islet		YAC - 1	
Donor	Phenotype	50 : 1	10 : 1	50 : 1	5 : 1
AD-BB/wor	Unsorted	38±9 (N=6)	-	50±7 (N=4)	-
AD-BB/wor	CD5 ⁺	-	1±1 (N=6)	-	1±5 (N=4)
AD-BB/wor	CD8 ⁺ /CD5 ⁻	-	.7±.3 (N=5)	-	2±1 (N=4)
AD-BB/wor	CD8 ⁺ /CD5 ⁺	-	30±2 ^a (N=6)	-	56±3 ^b (N=4)
WF	Unsorted	3±1 (N=6)	-	29±1 (N=4)	-
WF	CD5 ⁺	-	.1±.1 (N=6)	-	.3±.1 (N=4)
WF	CD8 ⁺ /CD5 ⁻	-	1±1 (N=6)	-	2±.4 (N=4)
WF	CD8 ⁺ /CD5 ⁺	-	15±2 ^a (N=6)	-	47±3 ^b (N=4)

%±S.E.M

細胞障害性を検討した(表3), CD5⁻/CD8⁻分画(B細胞, マクロファージ)やCD5⁺(T細胞)分画では膵島細胞障害は全く認めなかったが, CD5⁻/CD8⁺分画(NK細胞)に一致して高い膵島細胞障害を認めた. NK細胞の細胞障害の機序として, NK細胞の分泌するサイトカインであるNK細胞障害因子(NKCF)が発見されている⁷⁾. NK細胞が何らかの機序にて活性化されるとNK細胞からNKCFやTNF等のサイトカインが分泌され標的細胞を破壊すると想定されているため, このNKCFの膵島細胞障害性を次に検討した(表4). 膵島細胞はNKCFに対して高い感受性を示し, NK感受性が高いことで知られているMBL-2細胞と同程度の感受性であった. またNK感受性

表4 NKCF の膵島細胞障害性

NKCF dilution	Target Cell					
	WF Islet	MBL - 2	YAC - 1	GH3	P815	PC-12
1 : 1	67±5 (N=3)	75±6 (N=2)	25±9 (N=2)	49±13 (N=3)	67±12 (N=3)	62±17 (N=3)
1 : 3	62±3 (N=3)	74±18 (N=2)	13±7 (N=3)	29±15 (N=3)	7±6 (N=3)	36±16 (N=3)
1 : 9	40±11 (N=4)	49±13 (N=3)	2±1 (N=3)	8±5 (N=4)	3±2 (N=4)	13±5 (N=4)
1 : 27	9±5 (N=4)	3±3 (N=3)	2±1 (N=3)	2±2 (N=4)	1±1 (N=4)	6±3 (N=4)
1 : 81	2±2 (N=4)	0±0 (N=3)	2±2 (N=3)	1±1 (N=4)	1±1 (N=4)	1±1 (N=4)
1 : 273	2±1 (N=4)	0±0 (N=3)	0±0 (N=3)	0±0 (N=4)	1±1 (N=4)	1±1 (N=4)

%±S.E.M

の低いP815細胞に比して膵島細胞のNK感受性は有意に高かった。これらのNKCFによる細胞障害は抗NKCF抗体によって阻止されることより更に確認された。以上より、BBラットはNK細胞がサイトカインであるNKCFを介して膵島細胞を破壊していることが推定された。

それでは、どうしてBBラットのリンパ球は膵島細胞を破壊するようになったのであろうか？現在までの概念によると、自己の抗原に対しては免疫寛容が成立しており、正常では自己の免疫システムが自己組織を攻撃しないと考えられている。この免疫寛容の成立は胸腺にて行われていると信じられている。しかしこの胸腺レベルでの免疫寛容の成立をすり抜けて末梢へ出現してくる自己反応性T細胞があるため、第2次の免疫寛容システムとしての末梢性の免疫寛容が存在する⁸⁾。すな

わち自己反応性T細胞を抑制するT細胞の存在である。この末梢性免疫寛容の役割についてBBラットで検討した結果を以下に紹介する。BBラットには、ここまで論じてきたI型糖尿病を自然発症するDiabetes Prone (DP)・BBラットと、DP・BBラットの五代目より糖尿病を自然発症しないもののみを交配したDiabetes Resistant (DR)・BBラットの二つの系がある。この二つの系のBBラットの相異点は糖尿病を発症するかどうか以外にリンパ球減少の有無にある。すなわち糖尿病を自然発症するDP・BBラットはリンパ球の減少を伴い、糖尿病を発症しないDR・BBラットはリンパ球減少を伴わない。このリンパ球数の相異は後の研究でRT6陽性Tリンパ球の有無であることが判明した。すなわちDPラットでは、RT6陽性Tリンパ球が欠損していたのである⁹⁾。

それではこの RT6 陽性 T リンパ球は末梢性免疫寛容の成立に関与しているのであろうか？この設問に答えるために以下の実験を行った。30日令の DR・BB ラットに抗 RT6 抗体と Interferon inducer である Poly I:C を併用投与、またはどちらか一方のみを投与したところ、抗 RT6 抗体及び Poly I:C を併用した場合においてのみ DR・BB ラットは糖尿病を発症した (表 5)。すなわち抗 RT6 抗体の投与にて RT6 陽性 T リンパ球を除去し、Poly I:C にて非特異的免疫刺激を与えた場合に自己免疫糖尿病を発症したのである。この結果は以下の 2 つの結論を示唆している。すなわち、① RT6 陽性 T 細胞には膵島細胞に対する自己免疫を抑制する力がある、② IDDM の発症には非特異的免疫賦活が重要な役割を演じている、の二つの結論である。人間における自己免疫疾患においてもリンパ球減少は高頻度に合併しており、抑制性 T 細胞の減少を思わせる。また自己免疫疾患とウイルスの関係はその関連性について長期間議論されてきたが、ウイルス自身による影響よりも、ウイルス感染による非特異的免疫賦活が発症の原因になっていると考えられる。これらの BB ラットにおける成績は必ずしもヒト IDDM の病因解明にそのまま利用できるものではない。しかし、他のモデル動物である NOD マウスにおいても類似したデータが集積しており、これらの成績の相似性よりヒト IDDM の病因が次第に解明されると思われる。

(2) NIDDM

日本人の糖尿病患者の 95% は NIDDM であり、この疾病の原因を解明することはきわめて重要であるが、大部分についてはまだ原因不明である。しかし最近の分子生物学の進歩と共に一部ではあるが、その原因が解明されつつあるので順次こ

に紹介する。

a) 異常インスリン血症

1976年シカゴ大学グループにより高インスリン血症を有する NIDDM 患者の血中に初めて異常インスリンが証明されて以来、現在までに 3 種類の異常インスリンが発見されている¹⁰⁾。いずれの異常インスリンにおいても、これらはすべて患者の一方のインスリン遺伝子の蛋白翻訳領域における突然変異に基づくことが明らかにされている。異常インスリンの受容体結合能は著しく低く、その生理活性も非常に低いため、高インスリン血症にもかかわらず患者は糖尿病状態となる。この疾病は原因が明確であるが、世界に 12 家系しか報告がなく、一般的糖尿病患者の病態とは明らかに異なっている。

b) インスリン受容体異常症

インスリン受容体の変異により起こる症候群をインスリン受容体異常症と総称し、1988年に本症のインスリン受容体遺伝子の変異が初めて同定されている¹¹⁾。本症は高度のインスリン抵抗性による高インスリン血症と黒色表皮腫およびアンドロゲン過剰徴候を伴うことで知られていたが、最近の NIDDM 症例のスクリーニングなどにより、上記の特異な臨床徴候を示すことなく耐糖能異常のみの表現型の者の中にもインスリン受容体異常症が含まれていることが明らかとなり¹²⁾、今後更に大規模なスクリーニングが必要と考えられている。

c) グルコーストランスポーター

グルコースは分子量 180 とはいえ水溶性の物質であり、リン脂質の 2 重層である細胞膜を通過するには何らかの機構が介在していると考えられる。このグリコース輸送を担う膜蛋白の遺伝子が 1985 年クローニングされ¹³⁾、グルコーストランスポー

表 5 DR・BB ラットにおける抗 RT6 抗体と PolyI:C の糖尿病誘発

	PolyI:C	Anti-RT6a	PolyI:C+Anti-RT6a
Diabetics	0/10	0/10	9/18

ター（糖輸送担体）と命名され、かつ5種類のサブタイプが存在することが発見された。グルコースが細胞外より細胞内へ移動することは、糖代謝にとっての第一歩であり、決定的に重要なステップであることは自明である。従って糖輸送担体の異常についての検討がなされた。糖輸送担体の遺伝子異常がその機能に及ぼす影響について糖輸送担体のC末端細胞内部分の欠如したDNAを作製し、細胞に移入して発現をさせたところ、糖輸送担体としての機能はほとんど発現しなかったため¹⁴⁾、遺伝子異常が糖尿病の原因となり得ると考えられた。その仮説のもとにNIDDM患者の糖輸送担体の遺伝子スクリーニングが行われているが今までのところ遺伝子異常は発見されておらず、糖尿病の直接的原因とは考えられない。しかし、遺伝子そのものには異常がなくとも、その発現や機能には異常がある場合も考えられ、更なる研究が行われている。

d) グルコキナーゼ異常

グルコキナーゼはグルコースをリン酸化してグルコース6リン酸に変換する解糖系の最初に位置する酵素である。この酵素の発現の調節によってグルコース濃度に応じた細胞内の糖代謝が調節されている可能性が考えられる。特にインスリンを分泌する膵β細胞においては、血中のグルコース濃度を検知して適量のインスリンを分泌する必

要があり、本酵素がグルコースセンサーとして働いていると推定されている。その根拠として①Km値が生理的濃度にある、②膵島におけるグルコース利用の反応速度がグルコキナーゼの反応速度と一致している、③基質特異性がインスリン分泌に対する特異性と一致している、④グルコキナーゼに対する阻害剤は同時にインスリン分泌も抑制する等があげられる。グルコキナーゼの遺伝子は1987年ラットにてクローニングされ¹⁵⁾、1991年ヒトにてクローニングに成功した¹⁶⁾。これらの成功を基にヒトのグルコキナーゼ遺伝子を検討したところ、MODY (Maturity-onset diabetes of the young) 家系において遺伝子異常が発見された(図1)^{17,18)}。MODYとは、NIDDMの亜型で①25歳未満に診断され、②3世代以上にNIDDMを認め、③優性遺伝形式を呈するものと定義される。この型のNIDDMは単一の遺伝子の異常による可能性が強く、NIDDMの遺伝学的モデルとして適していたため最初に発見された。それ以後、その他のNIDDM患者においてもグルコキナーゼ遺伝子異常が種々発見された(図2)。現在までの報告によると、遺伝子異常は蛋白翻訳領域のほぼ全長にわたってみられるが、エクソン5,7,8に比較的多い傾向にある。しかし、本遺伝子異常による糖尿病患者の頻度はNIDDM全体の1%以下と思われ、大部分のNIDDMの原因

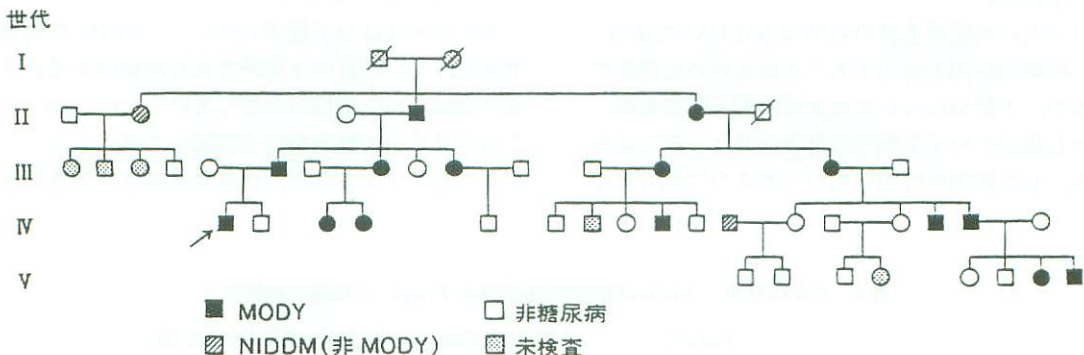


図1 グルコキナーゼ遺伝子異常が発見された家系図（すべてのMODY患者で遺伝子異常が確認されている）

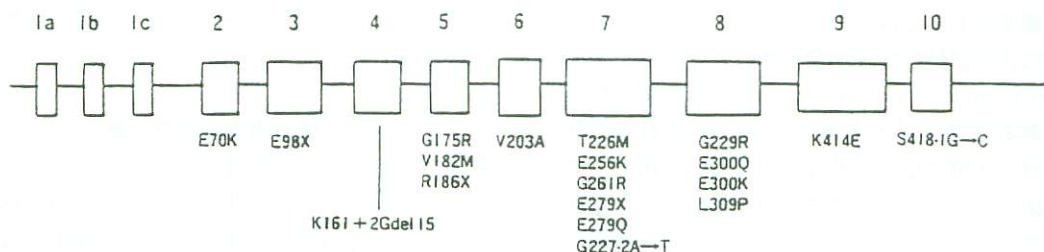


図2 現在までに発見されたグルコキナーゼ遺伝子異常

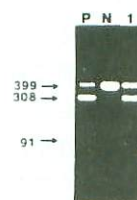
ではないと考えられる。

e) ミトコンドリア遺伝子異常

ミトコンドリアは細胞内で酸化的リン酸化によってATPを産生する重要な装置である。このATPの産生に障害があれば、膵β細胞ではインスリン分泌が不全となり、その他の細胞においても機能障害や糖利用障害が出現する。またミトコンドリア遺伝子は母親より受け継ぐため、もしミトコンドリア遺伝子異常があれば母系遺伝の様式となる。これらの事実により、母系遺伝であると考えられる糖尿病患者のミトコンドリア遺伝子を検討したところ、ミトコンドリア遺伝子異常によると思われる糖尿病家系が発見された¹⁹⁾。これらの家系調査では遺伝子異常に一致してNIDDMが発現しており、また高頻度に感音性難聴を伴うことも特徴である。本院内科にても母系遺伝のNIDDMで感音性難聴を伴う患者のミトコンドリア遺伝子を検討したところ遺伝子異常が発見された(図3)。ミトコンドリア遺伝子の3153から3551の間をPCR法にて増やし、Apa I 酵素にて消化した後、電気泳動にてバンドを調べると図の様に異常なバンドが出現する。このことは遺伝子の3234部位がAからGへ点変異していることを示している。現在までのところNIDDMを発現するミトコンドリア遺伝子異常はすべてこの3243部位の点変異を伴っているが、この部位の変異が本当に糖尿病の原因になっているかどうかは未だ不明な点もあり、今後の更なる研究が必要である。

以上NIDDMの病因に対する最近の研究成果を述べたが、病因の大部分は未だ不明である。

The Apa I digestion profiles of PCR fragments amplified with a set of primers for mitochondrial tRNA^{Leu(LUR)} genes



The mt DNA fragments encompassing nucleotides number 3153 to 3551 were prepared from MELAS patient with A-to-G transition mutation at nucleotide 3243 (lane P), normal subject (lane N) and this case (lane 1). These 399 bp DNA fragment were digested with Apa I, and analyzed by electrophoresis on agarose gel.

図3

3. 糖尿病の治療

糖尿病治療の目標は何であろうか？著しい高血糖による糖尿病死が激減している今日、治療の目標は慢性合併症の予防である。現時点で500万人も患者があり、その無視できない部分の患者が腎症、網膜症、神経症、脳梗塞、虚血性心疾患等の合併症を発症しており、その数が今後ますます増加するとすれば、そのため医療費やその他の社会的コストは膨大なものとなり、大きな社会的負担になる可能性が高い。概述の様に糖尿病の根治が不能であるならば、次なる目標は明らかに合併症の防止である。

糖尿病の血糖コントロールを良くすることで合併症が防止可能であると今日まで言われてきたが、その根拠となるデータは部分的であり、十分に信

用に値するものではなかった。しかし1993年、大規模な比較試験の結果が発表された²⁰⁾。Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) と称されるこのテストでは、IDDMの患者を2群に分け、1群では一般的なインスリン注射で1日2回以下とし、あと1群では強化インスリン療法としてインスリン注射を1日3回以上とし厳密な血糖コントロールをした。その結果強化インスリン療法群では明らかに合併症の頻度は低下し、また悪化も防止できた。強化インスリン療法では低血糖の頻度は3倍になるとはいえ、高血糖を防止すれば糖尿病性合併症を防止し得ることが示唆されており、ほぼ予想通りであるといえ今後の臨床に大いに役立つ結果である。しかし今一度考え直してみれば、すべての患者で厳密な血糖コントロールが可能であろうはずもない。患者は1人1人異なる経験、生活習慣、性格、生命観を持っており、いかに理論的に正しくても、ある一定以上の血糖コントロールが達成出来る人はむしろ少数である。

それでは血糖コントロールのどうしても悪い患者の合併症防止は可能であろうか？。この設問に

対する答を中心に今後の可能性をも含めて次章にて述べたい。

4. 糖尿病合併症の治療

a) アルドース還元酵素阻害剤

インスリンに依存しないグルコースの取り込みを行う水晶体、網膜、末梢神経などの組織では糖尿病状態における高血糖に依存して細胞内グルコース濃度が上昇する。取り込まれたグルコースの大部分は解糖系で代謝されるが、過剰のグルコースは細胞内のアルドース還元酵素にてポリオールであるソルビトールに変換される(図4)。このポリオールは細胞膜の電荷のため細胞外へ出にくいこと、フルクトースへの代謝的変換速度が遅いこと等から細胞内に蓄積され、この蓄積が細胞内圧を上昇させ、細胞の膨化と細胞内物質の平衡破綻、それに続く細胞膜の変性を引き起こし、その進展が細胞障害を誘起し、糖尿病合併症を発症させると考えられている。この仮説に基づいてラットやイヌの糖尿病動物モデルあるいは神経障害を合併した糖尿病患者にアルドース還元阻害剤を投与すると、組織内ポリオール生成の抑制とともに白内

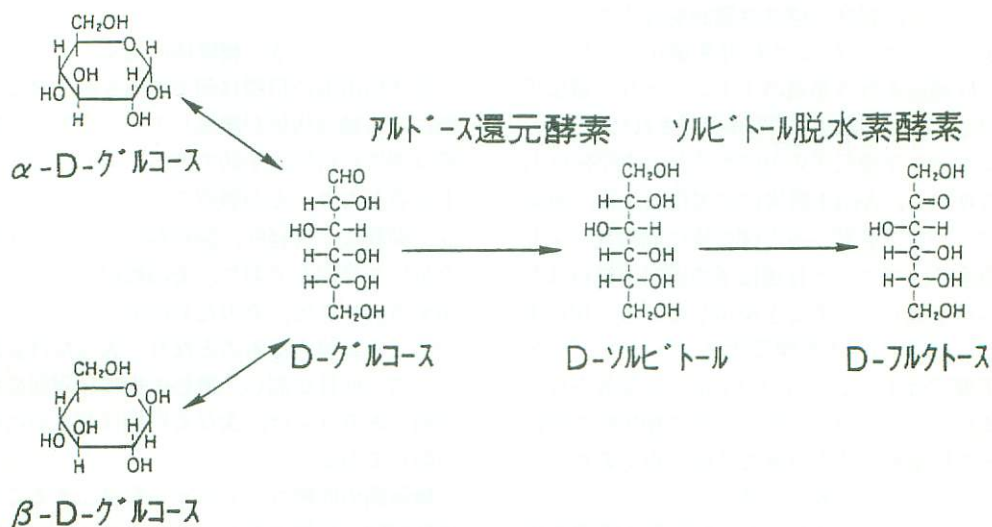


図4 ポリオール経路

障の進行や網膜の血管病変が阻止され、末梢神経伝導速度の低下や末梢神経障害の自覚症状が有意に改善されると報告されている^{20,21)}。このアルドース還元阻害剤はすでに市販されており、臨床的に使用されているが、その臨床的効果は充分なものではない。なぜならアルドース還元酵素の組織内含量や活性を測定することは難しく、現在の投与量、投薬法が確実に患者各個人に有効であるかが不明であり、無効例の存在が推定され得るし、また実際に存在する。またアルドース還元酵素阻害剤無効例においては、糖尿病合併症発症の主たる原因がソルビトールの蓄積ではなく、他の原因によって発症している可能性も考えられる。いずれにせよアルドース還元酵素はその生理的意義についても未解決であり、その活性測定法も組織内では困難であるので未知の要素が多く、今後の研究の成果によってはアルドース還元酵素阻害剤のより有効な使用方法が発見される可能性がある。

b) AGE (advanced glycation end products) 形成阻害剤

糖尿病の合併症の成因には様々な機序があるとされているが、最近蛋白のグリケーションを介する機序が注目されるようになってきた。糖尿病では高血糖に伴い多くの生体蛋白質が糖により非酵素的付加反応、すなわちグリケーションを受けている。この反応はメイラード (Maillard) 反応とも呼ばれ、グルコースのアルデヒド基が蛋白質のアミノ基と反応して、シッフ塩基、アマドリ転位反応生成物を形成する前期反応を経て、蛍光・褐色・架橋形成を特徴とする後期反応生成物 (advanced glycation end products: AGE) に至る一連の反応である。最近グリケーションを受けた生体蛋白質が、糖尿病性合併症や老化現象にみられる微小血管障害、動脈硬化、白内障、皮膚・血管・関節の結合組織の硬化、肥厚などの種々の組織障害の発症に関与している可能性を示唆する報告が相次いでいる。特にAGEによる生体蛋白質の修飾反応とこれらの病態との関係が注目されている。グリケーションはヘモグロビンや血漿蛋白に特異的な反応ではなく、全身の全ての蛋白に

起こるものであり、血管壁の細胞外基質や皮膚コラーゲン、目の水晶体などの蛋白は非常に半減期が長く、一生代謝されずに存在するものもあるので、このような蛋白にグリケーションが起こると長い期間のうちにAGEが形成される。AGEの形成量はブドウ糖の濃度と一次的に相関するものでなく、糖の濃度の自乗に相関するとされている。したがって血糖の上昇が比較的軽度であってもAGEの形成量は予想以上に多いということになる²²⁾。蛋白のグリケーションは糖と蛋白の化学的反応であるから、血糖の高くなる糖尿病においてのみ起こるものではなく、血糖の正常な人の蛋白においても起こる。ただ血糖の高い人と比べてその量が少ないだけである。したがって、正常人も同様にAGEが蓄積されることから逃れることは出来ないが、血糖の高い糖尿病患者では若年期から蓄積する。

AGEあるいはアマドリ化合物の誘導体は非常に反応性が高く、血漿中の低比重リポ蛋白 (LDL) やIgGと反応し共有結合を作る²³⁾。したがって、血管壁にAGEが形成されると血漿蛋白はAGEに捕らえられて沈着する。沈着した血漿蛋白は新たに糖を結合してAGEを形成する。このような連鎖反応の繰返しによって血管壁の構造や機能が著しく損われる。またAGEはマクロファージのAGE受容体に結合することによってマクロファージからのTNF, IL-1, IGF-1の産生分泌を促進する^{24,25)}。これらのサイトカインは直接組織を障害するだけでなく、血管内皮細胞、メサンギウム細胞あるいは平滑筋細胞の増殖を促進すると考えられている²⁶⁾。したがってAGEによるこれらのサイトカインの分泌促進は糖尿病による血管病変の原因の1つとされている。

以上のようにAGEは糖尿病性合併症の促進因子として重要な役割を演じていると考えられるため、AGEの形成を阻害することによって糖尿病の合併症が防げるのではないかという期待があり、現在精力的に研究がなされている。AGEの形成阻害物質としてこれまでのところペニシラミンやアミノグアニジンが知られているが、現在のところ

ろ糖尿病の合併症予防薬として最も活発に研究されている薬物はアミノグアニジンである。糖尿病ラットを用いた実験において、アミノグアニジンの投与は白内障²⁷⁾、網膜症²⁸⁾、腎症²⁹⁾、神経症³⁰⁾のいずれも強く抑制した。これらの結果よりアミノグアニジンは人間の糖尿病性合併症にもその効果が期待されており、現在米国で臨床試験が進行中である。しかし臨床試験の効果の判定には長い期間を要するため有効性の判定は容易ではない。

現時点では糖尿病性合併症の治療に有効な薬物が見当たらないため、AGE形成阻害物質には大きな期待がかけられており、世界の注目を集めている。

5. おわりに

最近の分子生物学の進歩に伴って糖尿病学の進歩もめざましいものがある。しかし、高齢化社会は目前にせまっております。糖尿病患者の増加とそれに伴う社会的コストの増加を考えれば、糖尿病学をより進歩させ、その成果を社会に還元できる日が1日も早くなるように一層の努力が必要である。

参考文献

- 1) 三浦宣彦：6ヶ国の各種統計資料に基づく糖尿病有病率の推計，厚生省科学研究費，糖尿病調査研究事業発表会抄録，1990。
- 2) Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM: The natural history of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: evidence for a long prediabetic period. *Lancet*, 2: 1363~1365, 1981.
- 3) Gepts W: Pathological anatomy of the pancreas in juvenile diabetes, 14: 619~633, 1965.
- 4) Ryke DA: Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia*, 17: 333~343, 1979.
- 5) The Canadian-European Randomized Control Trial Group: Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention: association of 1 year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes*, 37: 1574~1582, 1988.
- 6) Nakhoda AF, Like AA, Chappel CI, Murray FT, Marliss EB: The spontaneously diabetic wistar rat, metabolic and morphologic studies. *Diabetes*, 26: 100~112, 1976.
- 7) Ortaldo JR, Winkler PR, Morgan AC, Woodhouse C, Kantor R, Reynolds CW: Analysis of rat natural killer cytotoxic factor (NKCF) produced by rat NK cell lines and the production of a murine monoclonal antibody that neutralizes NKCF. *J. Immunol*, 139: 3159~3165, 1987.
- 8) Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T: Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset, I, Evidence for the active participation of T cells in Natural self-Tolerance: deficit of T cell subset as a possible cause of autoimmune disease, *J Exp Med*, 161: 72~87, 1985.
- 9) Greiner DL, Handler ES, Nakano K, Mordes JP, Rossini AA: Absence of th RT6 T cell subset in diabetes-prone BB/W rat, *J Immunol*, 136: 148~151, 1986.
- 10) Tager H, Given B, Baldwin D, Mako M, Markese J, Rubenstein A, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R: A structurally abnormal insulin causing human diabetes, *Nature*, 281: 122~125, 1979.
- 11) Odawara M: Human diabetes associated with a mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor, *Science*, 245: 66~68, 1989.
- 12) 本田律子, 門脇 孝: インスリン受容体異常症の遺伝, *Diabetes Frontier*, 3: 327~338, 1992.
- 13) Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Allard WJ, Lienhard GE, Lodish HF: Sequence and structure of a human glucose transporter, *Science*, 229: 941~945, 1985.
- 14) Oka Y, Asano T, Shibasaki Y, Lin J-L, Tsukada K, Katagiri H, Akanuma Y, Takaku F: C-terminal truncated glucose transporter is locked into an inward-facing form without transport activity, *Nature*, 345: 550~553, 1990.
- 15) Lynedjian PB, Ucla C, mach B: Molecular cloning of glucokinase cDNA, Developmental and dietary regulation of glucokinase mRNA in rat liver, *J Biol Chem*, 262: 6032~6038, 1987.
- 16) Tnizawa Y, Koranyi LI, Welling CM: Human liver glucokinase gene: cloning and sequence determination of two alternatively spliced cDNAs, *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 88 : 7294~7297, 1991.
- 17) Froguel P, Vaxillaire M, San F : Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Nature*, **356** : 162~164, 1992.
 - 18) Vionnet N, Stoffel M, Takeda J : Nonsense mutation in the Glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Nature*, **356** : 721~722, 1992.
 - 19) Ballinger SW : Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4kb mitochondrial DNA deletion, *Nature geneti*, **1** : 11~15, 1992.
 - 20) Cohen MP : The polyol paradigm and complications of diabetes, Springer-Verlag New York Inc, 1987.
 - 21) 後藤由夫 : 糖尿病性神経障害に対する新しいアルドース還元酵素阻害剤 (ono-2235) の臨床的研究, *糖尿病*, **28** : 89~99, 1985.
 - 22) Tanaka S, Avigad G, Brodsky B, Eikenberry EF : Glycation Induces Expansion of the molecular packing of collagen, *J Mol Bio*, **203** : 495~505, 1988.
 - 23) Brownlee M, Vlassara H, Cerami A : Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen, *J Exp Med*, **158** : 1739~1744, 1983.
 - 24) Vlassara H, Brownlee M, Manogue K, Dinarello CA, Pasagian A : Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling, *Science*, **240** : 1546~1548, 1988.
 - 25) Kirstein M, Aston C, Hintz R, Vlassara H : Receptor-specific induction of insulin-like growth factor 1 in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins, *J Clin Invest*, **90** : 439~446, 1992.
 - 26) Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H : Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging, *Proc Natl Acad Sci USA*, **87** : 9010~9014, 1990.
 - 27) Kamari K, Umar S, Bansal V, Sahib MK : Inhibition of diabetes-associated complications by nucleophilic compounds, *Diabetes*, **40** : 1079~1084, 1991.
 - 28) Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M : Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy, *Proc Natl Acad Sci USA*, **88** : 11555~11558, 1991.
 - 29) Soulis-Liparota T, Cooper M, Jerums G : Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rat, *Diabetes*, **40** : 1328~1334, 1991.
 - 30) Yagihashi S, Kamiyo M, Nagai K : Effect of aminoguanidine on functional and structural abnormalities in peripheral nerve of STZ-induced diabetic rats, *Diabetes*, **41** : 47~52, 1992.

Advancement in diabetology

NAKAMURA Naoto¹ and FUKUDA Fumihiko²

¹ Department of Internal Medicine, Meiji College of Oriental Medicine.

² Department of first clinic of Oriental Medicine, Meiji College of Oriental Medicine.