

## 糖尿病治療の未来

東京大学糖尿病代謝内科准教授

植木 浩二郎

(聞き手 中村治雄)

**中村** 糖尿病診療のシリーズの最後を飾りまして、植木先生に「糖尿病治療の未来」ということでお話をいただきます。夢を語っていただきたいと思っておりますが、まず私も一般の医師も、血糖はわりにすぐ簡易に測れるということで一般にはやっぴといて、患者さんでもわかるわけですが、HbA1cも手軽にわかる方法というのがもうちょっと普及してくるといいなと思っておりますが、この辺はいかがでしょう。

**植木** 現在では、HbA1cも血糖値と同じように数分で測れるような簡易測定器ができておりまして、将来的にはそれを、例えば薬局ですとか、医師会ですとか、健診センターに置いて、患者さんが手軽に測っていただけるというようなシステムができると思います。ただ、非常に正確というわけではないので、それが最終診断ではなくて、HbA1cが高めの人、は、病院に行っただいて、診断をしていただくということが必要だと思ひます。

**中村** ただ、「高そうですよ」とい

うことは言えるわけですね。

**植木** そうですね。

**中村** それもちょっと精度がよくなって普及してくることが望まれるかと思ひます。あと、先生に治療の未来、夢をお教ひいただきたいのですが。

**植木** 現在、糖尿病患者はわが国では1,000万人近くいると考えられていますが、そのうち5%ぐらいが1型糖尿病で、残りのほとんどが生活習慣病である2型糖尿病ということになると思ひます。どちらのタイプの糖尿病も、今のところは根治療法がありませんし、患者さんは食事療法ですとか運動療法ですとか、決まった時間にインスリンの注射や、のみ薬をのまないといけないう生活上の制約がたくさんありますので、糖尿病治療の未来といひますと、そのような患者さんの負担を少なくするような治療法ですとか、あるいは一歩進んで根治療法が望まれるのではないかと思ひます。

まず1型糖尿病からお話させてい

ただきますと、1型糖尿病は、ご存じのように、自己免疫によってβ細胞が破壊されてインスリンの分泌が枯渇しているような状態です。インスリンを頻回に注射したりですとか、持続注入ポンプというものが必要なのですけれども、お子さんや若い方がこの病気にかかられることが多いですから、インスリンの注射の不便さとか、低血糖のような副作用とか、将来の合併症とか、学校や職場で何らかの不利益を受けたりとか、経済的負担のような多くの問題があります。

そこで、患者さんが注射をしなくてもいいような根治療法が望まれると思いますけれども、今のところは膵臓移植あるいは膵島移植、つまりランゲルハンス島だけ抽出して移植する、この2つの移植法があります。これは海外ではかなり多くやられておりますけれども、日本ではドナーの問題があります。そして少ないのですが、移植法が改正されてからはだんだん増えていきます。

ただ、このような方法も、拒絶反応が起きたりとか、免疫抑制剤をずっとのまなければいけないというような不便さがありますので、今一番期待されているのは、京都大学の山中先生らが開発されたiPS細胞から、β細胞ですとか膵臓あるいは膵島をつくって、それを移植する。そうしますと、ドナーの問題は解決されるはずですよ。

ただ、ここでちょっと問題は、1型

糖尿病は、先ほど申し上げましたように、自己免疫の病気ですから、移植した自分の膵臓あるいは膵島は、やはりまた自己免疫で破壊されてしまう可能性があるのではないかと。そこで、そういうことを解消するために、現在、大型動物、例えば豚とかに抗原性が少ないようなβ細胞を大量につくらせておいて、それをカプセルみたいなものに入れて移植するという考え方もあります。もしかするとこちらのほうが早く実現するかもしれません。

**中村** それは体内のどこへ入れてもいいのですか。

**植木** そうです。ただ、生理的なインスリンの経路は門脈を通るということですから、腹腔の中に入れるというのが、例えば腕とかの皮下よりは、そのほうが生理的であると思います。

**中村** それも将来の夢の一つになるわけですね。

**植木** そうですね。

**中村** あとは、2型が私どもとして圧倒的に多いのですが。

**植木** 2型糖尿病の場合には、肥満ですとか、あるいは加齢によってインスリン抵抗性が出てくるということが、病態の本体であると思います。最近わかってきましたこととしては、肥満、特におなかの中に脂肪がついてくる内臓脂肪肥満がこの病気の大きな誘因ですけれども、その場合に脂肪組織や肝臓に慢性的な炎症が起きてくると

ということが出発点だということがわかってきました。そうしますと、炎症の本態を突きとめて、それを遮断することができれば、病気を治したり、あるいは発症を予防したりすることができると考えられます。

最近非常におもしろいことがわかってきまして、肥満している人の腸内細菌叢とやせて健康な人の腸内細菌叢は違うということがわかってきました。腸内細菌が出している何らかの炎症惹起物質が病気の大本ではないかということで、マウスの段階ですけれども、太った糖尿病のマウスの腸内細菌叢と、やせて健康なマウスの腸内細菌叢を入れかえると、マウスの糖尿病が治ってしまったということがわかりまして、ヒトでも、何らかのいい腸内細菌を増加させるような薬がもしあれば、根本的な治療につながるのかもしれないということもわかっています。

それからもう一つ、私どもが主にやっておりますのは、炎症が起きた後は脂肪組織にマクロファージがやっけてきて、それが出すいろいろな悪玉の物質が病気を悪くしているということがわかっています。マクロファージの遊走にとって非常に大事なPI3キナーゼ $\gamma$ という酵素に対する阻害薬を太ったマウスに投与しますと、糖尿病が改善するということも私たちは、実験的には確かめておりますので、そういうマクロファージがやっけてこないような

治療というのも将来的には実現するかもしれません。

**中村** それには、リウマチや何かに使われております、ああいう生物学的なものも多少効くのでしょうか。

**植木** 今のところ、あまりはっきりした証拠はないのですけれども、特に今期待されておりますのはIL-1 $\beta$ の抗体療法ですとか、あるいは阻害薬というものが期待されています。

今申し上げたのは悪玉を抑える方法ですけれども、もちろん善玉を増やすという方法も考えられるかと思います。善玉の代表選手としては、私どもの教室の門脇教授がこの10年間ぐらい一生懸命取り組んでおりますアディポネクチンというものがありますけれども、アディポネクチンは糖尿病や動脈硬化を抑制するほかに、百寿者、100歳以上の方ですと、その血中濃度が非常に高いということがわかっておりまして、老化を抑制するかもしれないということも注目されています。

私どもの教室の山内講師は、アディポネクチンの受容体を同定しまして、その作動薬というものを最近幾つか突きとめています。アディポネクチンのトランスジェニックマウスは長寿だということがわかっていますので、もしかすると、そのような作動薬を糖尿病の方に投与すると、糖尿病も改善するし、寿命も延びるということがあり得るのかもしれないと思っています。

**中村** つくるのは肝臓ですか。

**植木** つくるのは脂肪細胞です。アディポネクチンそのものは脂肪細胞でつくりますけれども、おそらく糖代謝をよくしたりしているのは、肝臓とか骨格筋の受容体にそれが結合すると、血糖値を下げたりとか、筋肉をインスリン感受性にしたりということが起きていると思います。

**中村** 基本的にはアディポネクチンの受容体を刺激するお薬になるわけですね。

**植木** そうですね。強める薬ということになると思います。

**中村** おもしろいものですね。

**植木** 最後に、健康的な生活といいますが、運動というのはインスリンの効きをよくしたり、あるいは寿命を延ばしたりするということがわかっていますけれども、最近非常におもしろいことがわかってきて、先ほどのアディポネクチンは脂肪から出てきます

けれども、骨格筋もマイオカインという様々な物質を出しているということがわかってきました。

ハーバード大学のグループが、持続的な、散歩ぐらいの運動を毎日しておきますと、アイリシンという物質が出てきて、それが脂肪を褐色脂肪化してくれる。エネルギー産生を高める細胞に変えてくれて、体重も減らすし、糖尿病もよくするというような、夢みたいな物質が出ているということに突きとめましたので、それを増やすような治療というものも将来有望かもしれません。

**中村** それは軽い運動ですね。

**植木** そうですね。一生懸命やらなくても、軽い散歩ですとかジョギングで増えるということがわかっています。

**中村** それは私どもにとっては大変な朗報ですね。

**植木** そうですね。

**中村** ありがとうございます。