

糖尿病合併症のリスク因子

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科教授

島野 仁

(聞き手 山内俊一)

糖尿病で腎症、網膜症、血管イベントを引き起こしやすい人とそうではない人の予測因子はありますか。DMを診ていると、重度の人や罹患が長い人でも腎症、網膜症、心イベント（血管含む）を全く起こさない、進展しない人がいます。どのような人がこのような病態を引き起こしやすい（もしくは引き起こしにくい）のかわかっているのでしょうか。

<茨城県勤務医>

山内 今回の質問のテーマは昔からいろいろと言われてきたのですが、まだなかなか解明には至っていないと思います。先生は非常に幅広く大規模なスタディを含めて研究されていますので、まず先生方の研究を含めて最近の研究結果をご紹介しますか。

島野 糖尿病の合併症、まずは細小血管合併症で網膜症や腎症、あるいは神経症に関して、候補遺伝子は幾つかあがっていますが、どの遺伝子がどうだと答えが明確になっているわけではありません。診療の上で合併症を防ぐのが目的ですから、個別の遺伝子を覚えていただくよりは、少し全体の中で傾向を考えていきたいと思います。こ

れは2～3年前にスウェーデンから出てきて、最近では日本でも福島県立医科大学の島袋充先生らが研究されています。糖尿病の患者さんを何万人とコホートで集めて、10年間ぐらい追いかけた上で、その合併症を起こすか、起こさないかをみるにあたり、まずその何万人の糖尿病の患者さんを、遺伝子というより臨床情報からタイプ、クラスターで分けてみるのです。

糖尿病の素因での分類を考えると、まず自己免疫から起こるいわゆる1型糖尿病の人、それからインスリンがすぐく枯渇しているようなタイプの人、インスリン抵抗性の人、これはインスリン抵抗性と関係があるかもしれない

ですが、肥満が前面に出る患者さん、それとエイジングで起こすというように、今お話しした5つぐらいのクラスターに分けられます。その人たちを10年間ぐらい追いかけると、例えば日本の場合だと、網膜症を起こしやすい人は自己免疫の人が多とか、腎症を起こしやすい人はインスリン抵抗性のクラスターのタイプが多いということがわかってきました。1個1個の遺伝子で勝負するより、そういった大事なサブグループ、クラスターで分けて合併症を起こさないように注意していくことが大事かと思いました。

山内 遺伝子だけでは説明がつかないと考えていいのですね。

島野 たぶん1個1個の遺伝子はきちんとコントリビュートしているけれども、その1個がどれだけかというところ少し弱いので、我々がカウントできる2~3個の遺伝子では勝負がつかず、結局全体で見なければいけません。

山内 大抵の遺伝子はオッズ比が1.2とか1.4ぐらいの発症頻度になりますから、ほかにもたくさんの因子を考えなければならぬ。それからもう一つ、先生がご説明になりましたスタディですが、経時的に10年間とか長期間フォローしたのが特徴的です。これが非常に重要で、過去のいろいろなスタディは少しそのあたりが欠けていたものが多いような気がしますね。

島野 以前にNIHでサルのお餌を少

し控えて30年くらい追いかけたのですが、それもなかなかうまくいきません。疫学スタディは長くても数年で、5年、10年かけることは難しいと思います。そういった意味では、日常臨床の中で患者さんとは10年、20年の付き合いにもなりますから、その方がどういうクラスター、グループになるかを考え、この点を気をつけましょうという姿勢がとても大事ではないかと思います。

山内 例えば血糖値にしても、10年間追うと、その間に高くなったり低くなったり、けっこう変動しますよね。これをどのように数理的に解析するのか、どういったかたちで表したらいいのか。最近、血糖では血糖平均値だけではなく、変動という概念もようやく出てきましたが、それ以外のパラメーターも実際にはたくさんあるので、一つのものだけではなかなか説明がつかないとみてよいのですね。

島野 おっしゃるとおりです。やはり変動が大きくて、ホメオスターシスということ考えると、単に平均値だけではなく、上がったたり下がったりが臓器にとってストレスがかかるという意味では血糖もそうです。

ただ、比較で少し脂質のことを言わせていただくと、私の専門である血中の悪玉のLDLコレステロールなどはわりとそういった意味では扱いやすい。家族性高コレステロール血症のようにとってもLDLコレステロールが高い人の

場合、心筋梗塞を起こすか、起こさないかは、毎年の個別のコレステロールの変動値、何年ぐらいその値が続いたのかの積算コレステロール値で、ある程度予測がつくので、そういった意味ではわかりやすいです。

ただ、血糖の場合は高い値が続いていて、それが積算という中ではなかなか答えが出せないの、低血糖も起こすでしょうし、血糖の変動をどういうパラメーターで見たらいいのか。最近CGMやFGMなどではTime in Rangeという便利な新しい指標も、ビッグデータの時代になって出てきていますが、さらにもっとソフィスティケートしたものが、今指摘されたように出てくるかもしれないですね。

山内 糖に関しても、まだフルクトースやポリオールなど、全然開いていないものがたくさんありますが、先生のご専門の脂質もまたさらに進化して、いろいろ細かく分かれてきているのでしょね。

島野 先ほどの合併症に関しては、細小血管合併症なら血糖でしょうが、大血管合併症の場合、脂質は非常に重要かと思えます。どうしても皆さん、血中の脂質に注目されるかもしれませんが、その血中の脂質がどこから作られるか、どこから吸収されるかについて、私どもは肝臓や腸管の脂質代謝を長く研究しています。脂肪肝やNASHのような臓器にたまっている脂質につ

いては、たまっている量も大事ですが、その質も大事です。その質が脂質の場合は何千、何万種類とあって、しかもここ最近はそのをこまやかに網羅的に見るような、いわゆるリポドミクス、あるいはメタボロミクスなどといわれている技術で、脂質を細かく見られるようになったことが最近の進歩です。それがどのように病気に関与し、どう管理すべきかをすばっと答えられないほど、あまりにデータが膨大すぎて、これからまだまだ研究していかなければいけないところです。学問する側とすれば非常に楽しい時代になってきました。

山内 例えば脂肪酸と一言でよくいわれますが、非常に多種多様なのですね。

島野 はい、おっしゃるとおりです。脂肪酸そのものはご存じのように炭素鎖がずっと並んでいますが、その鎖がどのぐらいの長さ（鎖長）か、そしてその中に二重結合という不飽和基がどのぐらい入っているか（不飽和度）が非常に大事です。たぶん先生方も脂肪酸の質とお考えになると、飽和脂肪酸、肉の脂は動脈硬化に悪いとか、魚の脂は多価不飽和脂肪酸で動脈硬化や健康にいいとか、よく言われると思います。さらに、多価不飽和脂肪酸に関しては、同じ多価不飽和脂肪酸でも炎症を抑える ω 3系、炎症を起こす ω 6系など脂肪酸の誘導体として脂溶性メディエー

ターの研究が話題だったと思います。EPA/AA比が指標としてよくいわれています。

一方、私どもの研究では不飽和度だけではなくて、鎖の長さも非常に大事で、だいたい脂肪酸の鎖は短鎖、中鎖、長鎖に分類されますが、長鎖脂肪酸のC18前後が一番多いです。膜の構造というのは、いわゆる二重膜リン脂質の二重膜を作っている脂肪酸はだいたい厚みがC18ぐらいで、これは生命にかなり共通しています。私どもはそのC18、C16あたりの厚み（長さ）が非常に大事ではないかと思います。この脂肪酸鎖長C16とC18を、かなり特異的に長さを調節している酵素に注目して、その酵素のノックアウトマウスをここ20年ぐらい研究しています。要は、C16とかC18という非常に限られた長さなのだけでも、そこを少し変えたりすると、これが非常にいろいろな臓器でいろいろな病気に関わっていることがわかりました。

糖尿病の先生方が興味をお持ちになるかもしれないのは、例えばインスリン抵抗性。だいたい肝臓に脂がたまっ

て脂肪肝になるとインスリン抵抗性になり、肥満になるとインスリン抵抗性になります。このC16とC18の比率を少し変えて、Elovl6という酵素をノックアウトしておくと、肥満や脂肪肝にして量的には脂は同じように臓器にたまっているのですが、組成を変えておくと、インスリン抵抗性にならない、動脈硬化にならない、あるいは膵臓のβ細胞のインスリン分泌能が保たれて糖尿病にならないことがわかりました。いわゆるリポトキシシティにも単に量がたまっただけの脂の毒というだけではなく、たまっている脂の脂肪酸の種類によって病気が随分変わることがわかって、今そのメカニズムをいろいろ検討しています。

山内 量からだんだん質の解析の時代になってきたということで、そこは複雑系も入り、また遺伝子のほうの複雑さもあります。パラメーターもまたたくさんあるので、こういったもので今後さらに解明が進んでいくと、もう少しわかってくるだろうということですね。ありがとうございました。