インスリン抵抗性

門脇 孝

〈要 約〉 インスリン抵抗性の成因は遺伝素因、肥満などの生活習慣、高血糖それ自体に大別される。肥満に伴うインスリン抵抗性は肥大した脂肪細胞から分泌される $\text{TNF-}\alpha$ や遊離脂肪酸 (FFA) が関与している。インスリン抵抗性の分子レベルでの共通の特徴は、①インスリン受容体チロシンキナーゼ・PI3キナーゼ活性の低下、②GLUT4トランスロケーションと糖取り込み低下、③グリコーゲン合成酵素活性低下である。インスリン抵抗性は、 β 細胞のインスリン分泌能や増殖能に障害のある場合には、2型糖尿病の強力な発症要因となる。最近、糖代謝に関するインスリン作用に加えて、血管や腎でのインスリン作用が解明されつつある。IRS-1欠損マウスはインスリン抵抗性のモデル動物である、シンドローム X の諸徴候を呈する。今後、インスリン抵抗性の分子機構の解明により、2型糖尿病やシンドローム X をはじめとするインスリン抵抗性症候群のより良い治療・予防を目指すことが重要である。

Key words : 遺伝素因, 肥満, ブドウ糖毒性, 2型糖尿病, シンドローム X

(日老医誌 1999; 36:389-395)

1. インスリンの作用メカニズム

血糖降下作用をはじめとするインスリンの多様な作用の分子メカニズムが最近明らかになりつつある。

インスリンは細胞表面の受容体に結合し、チロシンキナーゼを活性化する。その結果、インスリン受容体基質-1 (IRS-1) をはじめとする細胞内基質がチロシンリン酸化され、PI3キナーゼなどのシグナル伝達分子を結合し活性化する。PI3キナーゼは下記に述べるように GLUT4 のトランスロケーションと糖取り込み、グリコーゲン合成酵素活性化に重要である (図 1)。

(1) 糖代謝における IRS 蛋白質の役割 (図 1)

IRS-1をはじめとする細胞内基質のチロシンリン酸化はインスリンの血糖降下作用に重要である。例えば、IRS-1を欠損したマウスはインスリン抵抗性を示し、骨格筋や脂肪組織ではインスリンによる糖取り込みやグリコーゲン合成が低下している^{1)~3)}。しかし、インスリン受容体欠損とは違って、IRS-1欠損マウスではある程度インスリンによる糖取り込みやグリコーゲン合成が認められる。これは恐らく、骨格筋では IRS-2が、脂肪組織では主に IRS-3が IRS-1の作用を部分的に代償しているからである^{4)~6)}。

(2) PI3-キナーゼ活性化と糖取り込み、グリコーゲ

ン合成 (図 1)

IRS の糖代謝に対する作用は IRS-1, 2, 3 に結合する PI3キナーゼの活性化を介している。PI3キナーゼは phosphatidylinositol のイノシトール環の D-3位をリン酸化する酵素で、85kD の調節サブユニット (p85) と 110 kD の触媒サブユニット (p110) から成る二量体である。PI3キナーゼはインスリンによる糖輸送や GLUT4 トランスロケーション、グリコーゲン合成酵素の活性化に必要である⁵⁾⁶⁾。PI3キナーゼの産物である $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$ や $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$ は PKB (Akt) や atypical PKC (aPKC) などのセリン・スレオニンキナーゼを活性化し、インスリンのグリコーゲン合成作用には PKB が⁷⁾⁸⁾、GLUT4 トランスロケーションには、aPKC⁹⁾ や PKB¹⁰⁾ が重要であると考えられる。

2. インスリン抵抗性の成因

インスリン抵抗性とは、一定量のインスリンの効果が低下している状態である。基本的には、糖代謝に対して用いられてきた概念であるが、最近では、血管・腎臓などあらゆるインスリン作用にも使われる。2型糖尿病では大部分の患者にインスリン抵抗性が認められるが、分子レベルでは、①チロシンキナーゼ・PI3キナーゼ活性の低下、②GLUT4トランスロケーションと糖取り込み低下、③グリコーゲン合成酵素活性低下、が共通の特徴である (図 2)。しかし、その成因は大きく遺伝素因、肥満、ブドウ糖毒性に分けられる。

Mechanism of Insulin Resistance

Takashi Kadowaki: 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

図1 Mechanism of insulin-induced glucose transport and glycogen synthesis

図2 Mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes

(1) 遺伝素因¹¹⁾

① インスリン受容体遺伝子異常¹²⁾¹³⁾

インスリン受容体遺伝子異常症は、臨床的に A 型、レプリコニズム (妖精症), Rabson-Mendenhall 症候群の 3 型に分類される。妖精症は非常に著明なインスリン抵抗性, 妖精様顔貌, 子宮内発育遅延, 脂肪萎縮, 黒色表皮症をきたす。A 型は, 高度のインスリン抵抗性, 黒色表皮症, 高アンドロゲン血症をきたす。Rabson-Mendenhall 症候群は, 高度インスリン抵抗性に加えて思春期早発症, 松果体過形成, 爪歯形成不全などがみられる。これまで100数種類以上の遺伝子異常が報告され

ているが, 2 型糖尿病全体のたかだか0.1%を説明するに過ぎない。しかし, 日常臨床でよくみかける糖尿病のなかに多因子遺伝として働く軽微なインスリン受容体遺伝子異常が見逃されている可能性もある。

② IRS-1

IRS-1の Gly972Arg 変異は, 正常者に比べ 2 型糖尿病で有意に高頻度で認められるとされた。しかし, その後正常と 2 型糖尿病とで頻度に差がないとの報告もなされている。また, Gly972Arg 変異に加え, 肥満が存在すると初めてインスリン抵抗性が認められるとする報告もある。その他 Ala 513 Pro, Pro 170 Arg, Met 209 Thr, Ser 809 Phe などの変異が同定されている。

③ IRS-2

IRS-2欠損マウスではインスリン抵抗性に加え, 膵β細胞アポトーシスが認められ 2 型糖尿病が引き起こされる¹⁴⁾ (窪田ら, 未発表)。従って, IRS-2は単にインスリン抵抗性遺伝子だけでなく, 糖尿病遺伝子となる可能性がある。IRS-2には Gly 1057 Asp や Gly 879 Ser などいくつかの遺伝子多型が同定されている。前者は日本人でも高頻度に認められる。今のところインスリン抵抗性や 2 型糖尿病とリンクしたり機能異常を示す多型は報告されていない。

④ 骨格筋型グリコーゲン合成酵素

グリコーゲン合成酵素は糖の非酸化的代謝経路の律速

酵素であり、発症前2型糖尿病患者ですでに活性の低下が示されている。最初にフィンランド人において制限酵素 Xba による多型が2型糖尿病と関連すると報告されたが、マイクロサテライトマーカーを用いたフランスや日本人における検討では否定的であった。グリコーゲン合成酵素については416番目のアミノ酸 Met を Val に置換する変異が同定されている。この変異の頻度は2型糖尿病で13.7%, 非糖尿病対照で9.7%と前者で高率であるが推計学的には有意差はない。しかし、それぞれの群で、インスリン抵抗性は変異(+)の群で高率に認められた。他に Gly 464 Ser, Pro 442 Ala 変異も同定されている。

⑤ GLUT4

制限酵素 Kpn1による多型が存在するが、2型糖尿病と正常者で頻度に有意差はなく、2型糖尿病発症への関与は今のところ否定的である。

⑥ PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ)

脂肪細胞の分化の主要調節遺伝子であり、チアゾリジン系のインスリン抵抗性改善薬の細胞内受容体でもある¹⁵⁾。また成熟した脂肪細胞の肥大にも関与すると考えられる(窪田ら、投稿中)。従って、PPAR γ の遺伝子異常はインスリン感受性に影響を及ぼす可能性がある。Pro12Alaの多型が同定されている。本変異は、PPAR γ の機能を30%程度低下させることが報告されている¹⁶⁾。欧米白人では本変異と肥満の抑制やインスリン感受性亢進との関連が報告されている。

(2) 肥満

後天的な要因としては、肥満、高脂肪食、運動不足などがあげらる。肥満とは脂肪組織量の増大であり、インスリン抵抗性は骨格筋における糖取り込み障害である。この2つは異なる臓器に認められる現象であるが、それをつなぐメカニズムはどう理解されるのか? 近年、脂肪細胞は単に脂肪をためる貯蔵臓器ではなく、活発にサイトカインやホルモンを分泌して、全身の諸臓器の機能を制御している内分泌臓器であるという見解が提唱されている。そこで脂肪細胞から分泌されるホルモン、サイトカイン、生理活性物質が骨格筋のインスリン抵抗性を起こすのではないかとという発想が生まれてきた。例えば、脂肪細胞からTNF- α が分泌され、それが骨格筋のインスリンの抵抗性を起こすという仮説が提唱されている¹⁷⁾。実際にTNF- α はインスリン受容体を出発点とする細胞内情報伝達を抑制する(図3a)。また、脂肪組織から放出される遊離脂肪酸(FFA)はPI3キナーゼ活性抑制やRandle サイクルにより骨格筋への糖の取り込みや代謝を抑制することが知られている(図3b)。逆に、

図3 Mechanism of obesity-induced insulin resistance

チアゾリジン系のインスリン抵抗性改善薬は、脂肪組織の量は変えないものの脂肪組織から分泌されるインスリン抵抗性惹起因子(TNF- α , FFAなど)の産生を抑制することにより、肥満とインスリン抵抗性を解離させ作用すると考えられる¹⁵⁾。

(3) ブドウ糖毒性

高血糖は比較的軽度であってもインスリン抵抗性を引き起こす。逆に、高血糖を是正すると、その手段にかかわらずブドウ糖毒性に起因するインスリン抵抗性は改善する。高血糖に伴うインスリン抵抗性のメカニズムとしては、①インスリン受容体チロシンキナーゼ低下、②糖輸送担体GLUT4のトランスロケーション低下による糖輸送の低下、③グリコーゲン合成の低下、などがあげられる。

a. インスリン受容体チロシンキナーゼ活性低下

高血糖状態ではインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性が低下していると報告が多い。事実、非肥満糖尿病患者の骨格筋から得たインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性は、高血糖の程度が重症になるにつれ低下を

図4 Mechanism of hyperglycemia-induced insulin resistance

していることが示されている¹⁸⁾。このチロシンキナーゼ活性の低下は、高血糖状態を改善することにより正常化することから、高血糖そのものの結果であると考えられる。高血糖によるインスリン受容体チロシンキナーゼ低下の分子メカニズムは完全には解明されていないが、高血糖の結果Cキナーゼやチロシンホスファターゼが活性化され、インスリン受容体のセリン・スレオニンリン酸化やチロシン脱リン酸化を引き起こすためと考えられている。

b. 受容体後のメカニズム—グルコサミン経路

また、高血糖が受容体以降のインスリン抵抗性を起こ

す機序として、グルコサミン経路が注目されている(図4)。グルコサミン経路とは、グルコースの細胞内代謝中間体のフルクトース-6-リン酸にグルタミンのアミド基を転移し、グルコサミンを生成する経路であり、その律速酵素は glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFA) である。グルコサミンには、GLUT4のトランスポーターやグリコーゲン合成酵素活性化を障害する作用がある(図4)。軽度高血糖を呈するヒトの2型糖尿病患者の骨格筋で既に、ヘキサミン経路が亢進していることが示され、高血糖によるインスリン抵抗性の分子メカニズムの主因であるという仮説が提唱されている¹⁹⁾。

3. 糖尿病やシンドロームXの原因としてのインスリン抵抗性

(1) インスリン抵抗性と糖尿病

インスリン抵抗性に対し、膵β細胞はインスリン分泌を代償的に亢進させる。従って、インスリン抵抗性単独では、通常耐糖能異常をきたさないか軽度である。例えば、IRS-1欠損マウスは骨格筋インスリン抵抗性が存在するにもかかわらず耐糖能は正常である¹¹²⁾。これは膵β細胞の機能や増殖能が正常であるため、高インスリン血症を呈し骨格筋におけるインスリン抵抗性が代償されているためである。しかし、膵β細胞に異常がある場合には、インスリン抵抗性は耐糖能異常や高血糖をきたしうる。インスリン分泌低下のモデル動物である

図5 Development of overt diabetes in glucokinase/IRS-1 double knockout mice

表1 Comparisons of IRS-1 and IRS-2 knockout mice

IRS-1 欠損マウス	IRS-2 欠損マウス
インスリン抵抗性 高インスリン血症 / β 細胞過形成 シンドローム X	インスリン抵抗性 β 細胞過形成不全 / アポトーシス 2 型糖尿病

図6 Syndrome X and type 2 diabetes in IRS-1 knockout mice

GK ヘテロ欠損マウスでは耐糖能異常は認められるものの、インスリン感受性が保たれているため、糖尿病を発症するには至らない²⁰⁾。ところが両者を掛け合わせた IRS-1 (ホモ) 膵 β 細胞型 GK (ヘテロ) ダブル欠損マウスでは相乗的に耐糖能の悪化を認め糖尿病を発症した²¹⁾ (図5)。すなわち膵 β 細胞からのインスリン分泌異常があつてはじめて、インスリン抵抗性は高血糖の原因となりうる。また、膵島の解析では GK ヘテロ欠損マウスの膵島は形態学的には正常であったが、IRS-1 欠損マウスおよびダブル欠損マウスでは膵 β 細胞選択的過形成が認められ、膵 β 細胞の量的増大によってインスリン抵抗性を代償していると推定された²¹⁾。

IRS-2 欠損マウスは 3～6 週では IRS-1 欠損マウスと同程度のインスリン抵抗性を呈し、耐糖能異常はきたさなかった。しかし、10 週以降、空腹時高血糖をきたす¹⁴⁾。IRS-2 欠損マウスで膵 β 細胞量をみると、IRS-1 欠損マウスで β 細胞量が約 2 倍の拡大を認めたのとは対照的に、 β 細胞量が約 50% に低下していた (未発表)。これらの結果から、IRS-2 はインスリン作用に関与するだけでなく、膵 β 細胞の増殖・分化、アポトーシスの抑制に関与しているとした。

このように、IRS-1 欠損マウスと IRS-2 欠損マウスは同程度のインスリン抵抗性を有しながら、 β 細胞が過形成される IRS-1 欠損マウスでは耐糖の異常は軽度にとどま

図7 Proposed mechanism of obesity-associated clustering of atherosclerosis risk factors

り、一方 β 細胞の増殖が障害されている IRS-2 欠損マウスでは明らかな高血糖を呈する (表1)。

(2) インスリン抵抗性とシンドローム X

一方、インスリン抵抗性は単独でも、高血糖とは独立に、高中性脂肪血症や高血圧を惹起し、いわゆるシンドローム X をきたしうる。実際、山田博士らとの共同研究により、骨格筋のインスリン抵抗性のモデル動物である IRS-1 欠損マウスで高中性脂肪血症と高血圧が認められ、インスリン抵抗性がシンドローム X を起こしうるということが明らかとなった (図6)²²⁾。

IRS-1 欠損マウスでは、インスリン抵抗性の結果、中性脂肪を除去するリポ蛋白リパーゼの活性が低下し、高中性脂肪血症と低 HDL 血症が認められた。また、IRS-1 欠損マウスではアセチルコリンによる内皮依存性すなわち NO 産生を介する血管弛緩反応が障害されていた¹⁹⁾。最近内皮での NO 産生にはインスリン作用が関与することが報告され、このような内皮依存性血管拡張反応の障害は血管におけるインスリン抵抗性のあらわれであるとも考えられる。いずれにせよ、この血管拡張反応の障害は高血圧に関与している可能性がある。また、直接証明はされていないが、私共は高インスリン血症の結果腎臓においてはナトリウムの再吸収が亢進し、これも高血圧の成因となっている可能性が高いと考えている。

ヒトのシンドローム X (インスリン抵抗性症候群) ではしばしば、耐糖能異常、肥満、脂質代謝異常、高血圧が共通して認められる。糖代謝異常は骨格筋での糖取り込み低下が主であり、脂質代謝異常は中性脂肪 (TG) の異化障害が認められる。これらは本来インスリンによって活性化されるステップであり、糖代謝障害や脂質異化障害はインスリン作用不足の病態である。一方、脂肪合成の亢進や肥満は逆にインスリン作用が保たれている病

態である。さらに、高血圧は、血管でのインスリン抵抗性のあらわれと考えられる内皮依存性血管拡張反応低下と共に腎臓におけるインスリン作用過剰のあらわれと考えられるNaの再吸収増加の相方が関与すると考えられる。したがって、インスリン抵抗性症候群では、インスリンの作用の不足と過剰の病態が臓器ごと、インスリン作用ごとに複雑に混在していると解釈できる(図7)。

このように考えると、もしインスリンの多様な作用がインスリン受容体のレベルで障害されるとすべての作用は不足となり、シンドロームXのような病態は起こってこないはずである。逆に、IRS-1欠損マウスで認められたようにインスリン受容体後の枝分れした細胞内経路の一つ(糖代謝、脂質代謝に関連した経路?)が障害されると、理論的にはある特定の臓器あるいは特定の作用ではインスリンの不足が認められ、別な臓器や作用ではインスリン過剰が認められるということになる。

おわりに

インスリンが血糖値を下げる分子メカニズムについてその詳細が明らかになりつつある。逆にこのインスリンの血糖降下作用が障害された状態、すなわちインスリン抵抗性のメカニズムについても新しい知見が集積されている。また、インスリン抵抗性と糖尿病やシンドロームXの関連についてもそのメカニズムが明らかになってきた。インスリン抵抗性の病態が明らかになるにつれ、病態に立脚したより良い治療法も開発されることが望まれる。

文 献

- 1) Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, et al.: Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* (London) 1994; 372: 182—186.
- 2) Yamauchi T, Tobe K, Tamemoto H, Ueki K, Kaburagi Y, Yamamoto-Honda R, et al.: Insulin signaling and insulin actions in the muscles and livers of insulin-resistant, insulin receptor substrate-1 deficient mice. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3074—3084.
- 3) Kaburagi Y, Satoh S, Tamemoto H, Yamamoto-Honda R, Tobe K, Ueki K, et al.: Role of insulin receptor substrate-1 and pp60 in the regulation of insulin-induced glucose transport and GLUT4 translocation in primary adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 25839—25844.
- 4) Tobe K, Tamemoto H, Yamauchi T, Yazaki Y, Kadowaki T: Identification of a 190-kDa protein as a novel substrate for insulin receptor kinase functionally similar to insulin receptor substrate-1. *J Biol Chem* 1995; 270: 5698—5701.
- 5) Kadowaki T, Tobe K, Honda-Yamamoto R, Tamemoto H, Kaburagi Y, Momomura K, et al.: Signal transduction mechanism of insulin and insulin-like growth factor-1. *Endocrine J* 1996; 43: 33—41.
- 6) Yamamoto-Honda R, Tobe K, Kaburagi Y, Ueki K, Asai S, Yachi M, et al.: Upstream mechanism of glycogen synthase activation by insulin and insulin like growth factor-1. *J Biol Chem* 1995; 270: 2729—2734.
- 7) Ueki K, Yamamoto-Honda R, Kaburagi Y, Yamauchi T, Tobe K, Burgering BM Th, et al.: Potential role of protein kinase B in insulin-induced glucose transport, glycogen synthesis, and protein synthesis. *J Biol Chem* 1998; 273: 3515—3522.
- 8) Van Weeren PC, Bruyn KMT, Vrisc-Smits AMM, Van Lint J, and Burgering BTh: Essential role for protein kinase B (PKB) in insulin-induced glycogen synthase kinase 3 inactivation. *J Biol Chem* 1998; 273: 13150—13156.
- 9) Standaert ML, Galloway L, Kaenam P, Bandyopadhyay G, Moscat J, Farese RV: Protein kinase C- ζ as a downstream effector of phosphatidylinositol 3-kinase during insulin stimulation in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 30075—30082.
- 10) Qinghya W, Somwar R, Bilan PJ, Liu Z, Jin J, Woodgett J, et al.: Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4008—4018.
- 11) 門脇 孝: インスリン抵抗性を来す遺伝子異常 糖尿病 1999; 42: 119—121.
- 12) Kadowaki T, Bevins CL, Cama A, Ojamaa K, Marcus-Samuels B, Kadowaki H, et al.: Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 1988; 240: 787—790.
- 13) Odawara M, Kadowaki T, Yamamoto R, Shibasaki Y, Tobe K, Accili D, et al.: Human diabetes associated with a mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor. *Science* 1989; 245: 66—68.
- 14) Withers DJ, Gutierrez JS, Towery I, Burks DJ, Ren J-M, Previs S, et al.: Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391: 900—904.
- 15) Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Iwamoto K, Mori Y, et al.: Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 1354—1361.
- 16) Deeb SS, Fajas I, Nermoto M, et al.: A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284—287.
- 17) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Protection from obesity-induced insulin resistance in

- mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610—612.
 - 18) Maegawa H, et al.: Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in nonobese subjects with NIDDM. *Diabetes* 1991;41:815—819.
 - 19) Yki-Jarvinen H, et al.: Increased glutamine:fructose-6-phosphatase amidotransferase activity in skeletal muscle of patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:302—307.
 - 20) Terauchi Y, Sakura H, Yasuda K, Iwamoto K, Takahashi N, Ito K, et al.: Pancreatic β -cell-specific targeted disruption of glucokinase gene. *J Biol Chem* 1995;270:30253—30256.
 - 21) Terauchi Y, Iwamoto K, Tamemoto H, Komeda K, Ishii C, Kanazawa Y, et al.: Development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the double knockout mice with disruption of insulin receptor substrate-1 and β -cell glucokinase genes: genetic reconstitution of diabetes as a polygenic disease. *J Clin Invest* 1997;99:861—866.
 - 22) Abe H, Yamada N, Kamata K, Kuwaki T, Shimada M, Ohsuga J, et al.: Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *J Clin Invest* 1998;101:1784—1788.
-