

総 説 (平成 24 年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

2 型糖尿病における未解決な大問題に対する治療戦略の確立

中 村 昭 伸

横浜市立大学附属病院 内分泌・糖尿病内科

要 旨： 2 型糖尿病の病態において膵 β 細胞量の減少が注目されつつある中、膵 β 細胞量を増加させる可能性のある薬剤は、今後の 2 型糖尿病薬物療法の中心的役割を担う可能性が高い。高脂肪食誘導性インスリン抵抗性に対する膵 β 細胞量調節メカニズムにおいて、グルコキナーゼとインスリン受容体基質 (insulin receptor substrate : IRS) - 2 が重要な役割を果たしていることが明らかとなったため、グルコキナーゼの活性化によるグルコースシグナルの増強が膵 β 細胞増殖薬へのアプローチとなり得ることが推測された。そこでグルコキナーゼ活性化薬の膵 β 細胞増殖作用について検討したところ、細胞および個体レベルにおいてもグルコキナーゼ活性化薬の膵 β 細胞増殖作用を確認した。また最近の疫学調査などにより新たな糖尿病合併症として、非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) や発癌が注目されつつある。肥満・2 型糖尿病の病態で生じている高血糖や高インスリン血症、インスリン抵抗性が NASH・肝腫瘍の発症に与える影響について、長期高脂肪食負荷モデルマウスを用いて検討したところ、長期高脂肪食負荷により肥満、インスリン抵抗性、高インスリン血症が惹起され、著明な肝腫大に加え、NASH・肝結節性病変が生じること、耐糖能そのものが影響を及ぼす可能性は低いことが明らかとなった。

Key words: 糖尿病 (diabetes mellitus), 高脂肪食 (high fat-diet), 膵 β 細胞量 (beta cell mass), グルコキナーゼ (glucokinase), 非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis), インスリン受容体基質 (insulin receptor substrate)