

医療・健康

糖尿病発症における亜鉛の役割を解明

～肝臓でのインスリンの過剰な分解が糖尿病のリスクを高める～

本研究成果のポイント

- ・ 膵β細胞から分泌される亜鉛が肝臓を通して全身に送られるインスリン量を決める
- ・ 亜鉛トランスポーターがインスリン分泌顆粒内の亜鉛濃度をコントロールする
- ・ 肝臓でのインスリンの過剰な分解が2型糖尿病の発症リスクを高める可能性がある

概要

順天堂大学大学院医学研究科・代謝内分泌内科学の藤谷与士夫准教授、綿田裕孝教授らの研究グループは、マウスおよびヒトを用いた研究結果から、インスリンと共に膵β細胞から分泌される亜鉛が、肝臓でのインスリン分解を抑制することで、肝臓を通り抜けて全身に向かうインスリン量を十分に確保する新しい仕組みがあることを発見しました。この作用は、インスリン分泌顆粒内に亜鉛を汲み入れる亜鉛トランスポーター(ZnT8)の機能に依存しています。ヒトでZnT8をコードする遺伝子の一塩基多型により、そのはたらきが低下すると2型糖尿病の発症リスクが高まることはわかっていましたが、今回発見した、“肝臓でのインスリンの分解を亜鉛が抑制する”メカニズムの破たんが、糖尿病発症リスク上昇の原因の一つを説明するものと考えられます。インスリンを体内で効率的に使うことを示したこの研究成果は、糖尿病の治療法開発に役立つと考えられ、新たな糖尿病の発症メカニズムの理解と新薬の開発に道を開く可能性を示しました。なお、この研究は理化学研究所、杏林大学、慶應義塾大学との共同研究で行われました。

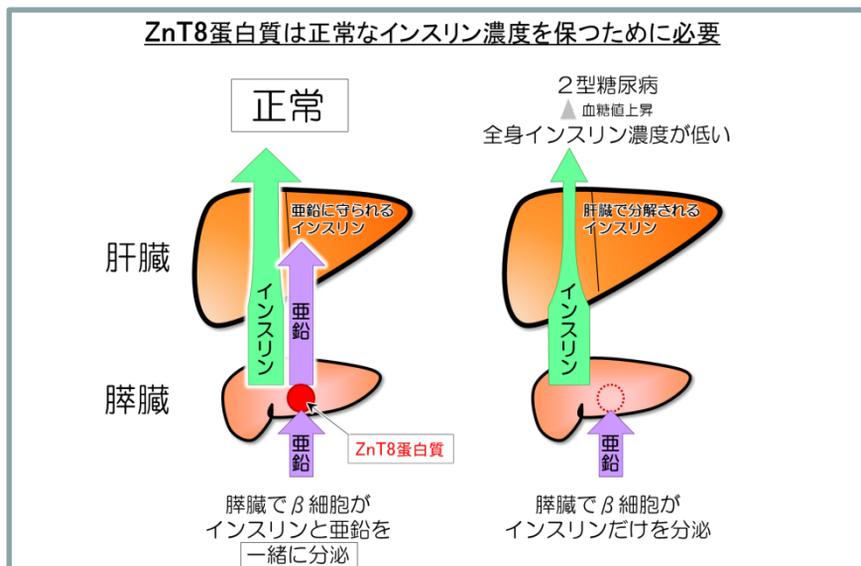
背景

糖尿病患者では尿中の亜鉛排泄量が増えるなど、体内の亜鉛が失われる傾向にあることから、亜鉛不足が糖尿病発症リスクを高め、亜鉛の摂取が糖尿病に効くといった説が広がっていますが、その科学的根拠は明らかではありません。近年、膵β細胞のインスリン分泌顆粒内に亜鉛を汲み入れる亜鉛トランスポーター(ZnT8)のヒトの遺伝子一塩基多型により、その機能が低下すると糖尿病の発症リスクが高まるのがゲノム関連解析より報告されました。しかし、これまでいくつもの研究グループがZnT8の機能低下がなぜ糖尿病に結びつくのかを調べましたが、どのグループも、その理由をうまく説明することができませんでした。そこで、私たち研究グループは、生体内の亜鉛のながれに着目し、今回の実験を行いました。

研究方法と結果

私たちの研究グループは、インスリンと共に蓄えられている亜鉛にどのような役割があるのか、亜鉛トランスポーター(ZnT8)の機能が悪くなると、なぜ糖尿病のリスクが高まるのかについて調べました。まず、膵β細胞でZnT8を欠損するマウスを作製しました。すると、このマウスではインスリン分泌顆粒内の亜鉛が枯渇するために、正常なインスリン結晶構造が作られず、また、糖をあたえると軽い耐糖能異常を示し、そのときの末梢血中のインスリン濃度は正常マウスに比べて低い値を示しました。そこで、膵β細胞からのインスリン分泌を直接調べたところ、予想に反して、正常マウスよりも約2倍程度のインスリン分泌の上昇を認めました。さらに、ZnT8が欠損したマウスを詳細に調べたところ、膵β細胞からのインスリン分泌はむしろ高まっているのに、同時に亜鉛が分泌されないために、肝臓で過剰にインスリンが分解されてしまい、その結果、筋肉などの末梢組織に届く全身のインスリン量が減少することがわかりました。一方、正常なマウスでは、インスリンと共に分泌される亜鉛が門脈を介して肝臓へながれこむ、いわゆる「亜鉛のながれ」があり、亜鉛の存在が、肝細胞へのインスリンの取り込みと分解を抑え、末梢でのインスリン量を保つ新たなメカニズムの存在が明らかとなりました。

ヒトにおいてZnT8遺伝子は一塩基多型により2つのタイプがあり、そのうち、機能が弱いほうのタイプを有する人たちでは、マウスと同様、肝臓でのインスリンの分解が亢進し、全身に送られる末梢血中のインスリン濃度が低くなります。それゆえ、正常な人たちと同じ程度のインスリン量を保つためには、膵β細胞がより多くのインスリンを分泌する必要があることがわかりました。すなわち、遺伝子変異による亜鉛の分泌量の低下が、インスリンを分泌する膵β細胞に慢性的に過剰な負荷をかけ、2型糖尿病のリスクを高めている可能性があります。



今後の展開

これまで糖尿病の原因は、「膵β細胞からのインスリン分泌の低下」と「末梢組織でのインスリン感受性の低下」により説明されてきましたが、「亜鉛分泌が少ないことによって起こる肝臓におけるインスリン代謝の亢進」も糖尿病発症に関わることを初めて明らかにしました。インスリンを無駄なく全身ではたらかせることができるように、膵β細胞での亜鉛トランスポーターのはたらきを高める薬の開発などができれば、糖尿病の新しい治療法に大きく貢献する可能性があります。

<補足説明>

亜鉛トランスポーター(zinc transporter: 亜鉛輸送タンパク質)

生体内の亜鉛の恒常性維持を担うトランスポーター。哺乳類においては20種類以上存在することが知られています。亜鉛トランスポーターは、その構造的特徴と亜鉛の輸送の方向性から、ZIPとZnTトランスポーターに分類され、ZnTトランスポーターは細胞質から細胞外もしくは細胞内小器官に亜鉛を輸送します。ZnT8 (zinc transporter 8)は膵β細胞のインスリン分泌顆粒膜に比較的特異的に発現する亜鉛トランスポーターとして報告されています。

一塩基多型

ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で1%以上の頻度で見られる時、これを一塩基多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)と呼びます。ZnT8(SLC30A8)でも一塩基多型により、C末のアミノ酸が一個置換されると亜鉛転送能が低下することが知られています。

2型糖尿病

糖尿病患者は全世界的に増加しており、日本人でも40歳以上の4人に1人が糖尿病、あるいはその予備軍であるといわれています。成人で発症する2型糖尿病は、糖尿病の大部分を占めていますが、その発症には膵β細胞からのインスリンの分泌不全と、筋肉など末梢組織のインスリン抵抗性の2つの因子が関係し、血糖が上昇することを特徴とする病気と考えられています。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Journal of Clinical Investigation*』(2013年9月24日発行)

Volume123, Number10 October2013 に掲載されました(リンク先: <http://www.jci.org/>)。

英文タイトル: The diabetes-susceptible gene *SLC30A8/ZNT8* regulates hepatic insulin clearance

なお、本論文のデータが誌面の表紙を飾っています。

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学
准教授 藤谷与士夫 (ふじたに よしお)

TEL: 03-5802-1579 FAX: 03-3813-5996

E-mail: fujitani@juntendo.ac.jp

http://www.juntendo.ac.jp/staff/taisya_naibunpitsu/

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課
担当: 植村

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: bunshyo@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp/index.html>