

日本人肥満者における β 細胞障害とその機序の解明

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

助教 税所 芳史

(共同研究者)

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教 侯 金成

慶應義塾大学医学部 病理学教室 准教授 山田 健人

はじめに

近年、1型、2型糖尿病ではともに膵 β 細胞量が減少していることが報告され、膵 β 細胞の障害が1型、2型糖尿病に共通した病態であることが強く示唆されている¹⁾。したがって β 細胞量の回復・増加は糖尿病を治癒する可能性が期待できるが、ヒトでの β 細胞の増殖能、また2型糖尿病で β 細胞量が減少する機序はまだ不明である。最近、欧米人での報告で、ヒト肥満者では β 細胞量が30～50%増加していることが報告された²⁾。そこで本研究は日本人を対象とした検討で、肥満者での β 細胞量の調節能とその機序について明らかにすることを目的とした。ヒトでの β 細胞量の調節能とその機序を明らかにすることで、2型糖尿病の発症予防、根治療法を考える上で大変重要な知見となることが予想される。

方 法

【症例】

慶應義塾大学病理学教室のデータベースより、以下の基準に合致する20～70歳のヒト剖検膵標本をピックアップする。1) 病歴より糖尿病が否定できるもの、2) 死後24時間以内に剖検が行われていること、3) 膵標本が十分な量、質を有すること。また、除外基準は、1) 何らかの膵病変を有するもの、2) 生前、glucocorticoid製剤など糖代謝に影響を与える薬の投与を受けていたもの、とする。

この中より非肥満群をBMI 23.5未満、肥満群をBMI 25以上とし、20～70歳まで年齢がマッチするように計72例を抽出した。対象を20～70歳としたのは、この年齢層では膵臓自体の大きさに年齢による変化はほとんどなく、一方肥満者では非肥満者に対し、約15%膵実質の容量が増加することが分かっていることによる³⁾。

【組織学的検討】

各症例より得られた膵尾部の標本より5 μ mの切片を作成、H-E染色により組織全体の評

価を行った上、インスリン抗体により免疫染色（インスリンおよびHematoxylin）を行った。同病理学教室 山田健人准教授との共同研究により切片全体をスキャンした後、解析ソフト（Image-Pro Plus, Media Cybernetics社）を用いて全膵面積当たりの β 細胞面積を測定した。

さらに詳細な形態学的検討（ β 細胞サイズ、ラ氏島の密度、各ラ氏島のサイズ、および β 細胞新生のマーカーであるインスリン陽性膵管細胞の頻度）を行い、肥満者におけるラ氏島の形態学的変化を検討した。

さらに β 細胞のターンオーバーを検討するため、インスリンとKi67またはTUNELの二重染色を行い、 β 細胞の複製、アポトーシスを計測した。

同様に抗グルカゴン抗体を用いた免疫染色により、 α 細胞量についても評価を行った。

これらのデータを肥満者と非肥満者にて比較し、肥満者における膵ラ氏島の形態学的変化およびその機序を検討した。

結 果

【症例】

症例の背景を下表に示す。

	Lean	Obese
N (M/F)	39 (22/17)	33 (24/9)
Age (years)	47 $\pm$ 13	47 $\pm$ 12
BMI (kg/m ²)	20.4 $\pm$ 1.6	28.5 $\pm$ 3.9
Time from death (h)	6.7 $\pm$ 5.1	10.1 $\pm$ 6.1
Pancreas: Head/body or tail	2/36	4/29

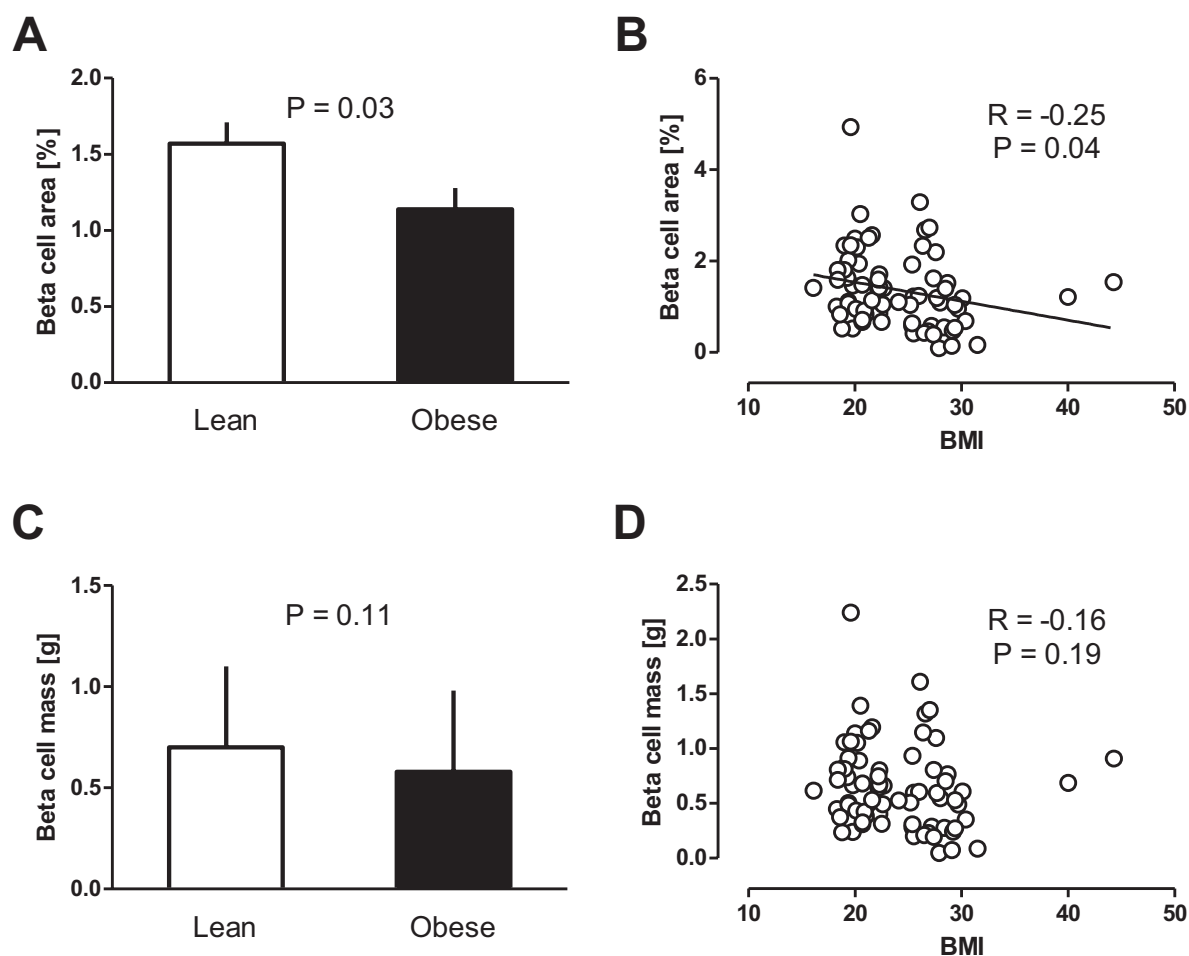
【 β 細胞量】

β 細胞面積（%）は肥満者でむしろ有意に低値であり、BMIと β 細胞面積の間には有意な負の相関を認めた（図1 A、B）。BMIより算出した推定膵重量は非肥満群45.8 $\pm$ 0.9g、肥満群50.3 $\pm$ 2.2gであった。その結果、 β 細胞面積と膵重量より算出した推定 β 細胞量は非肥満群0.7 $\pm$ 0.38g、肥満群0.57 $\pm$ 0.40gで両者に有意な差を認めなかった（ p = 0.12, 図1 C、D）。

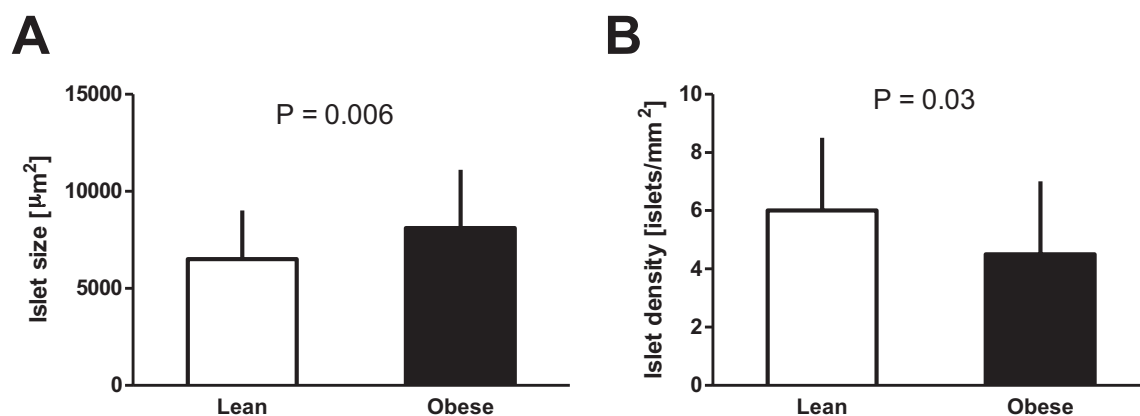
【ラ氏島の形態学的検討】

肥満群と非肥満群で個々の β 細胞サイズに差は認めなかった（8.5 $\pm$ 0.8 vs. 8.5 $\pm$ 0.9 mm, p = 0.68）。その一方で、ラ氏島サイズは肥満群で有意に増大していた（図2 A）。逆にラ氏島の密度は肥満群で有意な低下を認めた（図2 B）。

【図1】



【図2】



【 β 細胞ターンオーバー】

次に β 細胞のターンオーバーについて検討を行った。肥満群と非肥満群で、 β 細胞新生のマーカーであるscattered β 細胞密度 (3.3 ± 2.5 vs. 4.2 ± 2.3 / mm^2 , $p = 0.13$) およびインスリン陽性膵管細胞密度 (0.009 ± 0.029 vs. 0.043 ± 0.094 / mm^2 , $p = 0.48$) に有意な差を認めなかった。 β 細胞のreplication (0.53 ± 1.08 vs. $0.23 \pm 0.45\%$, p

= 0.16) およびapoptosis (検出不可) についても肥満群、非肥満群で有意な差を認めなかった。

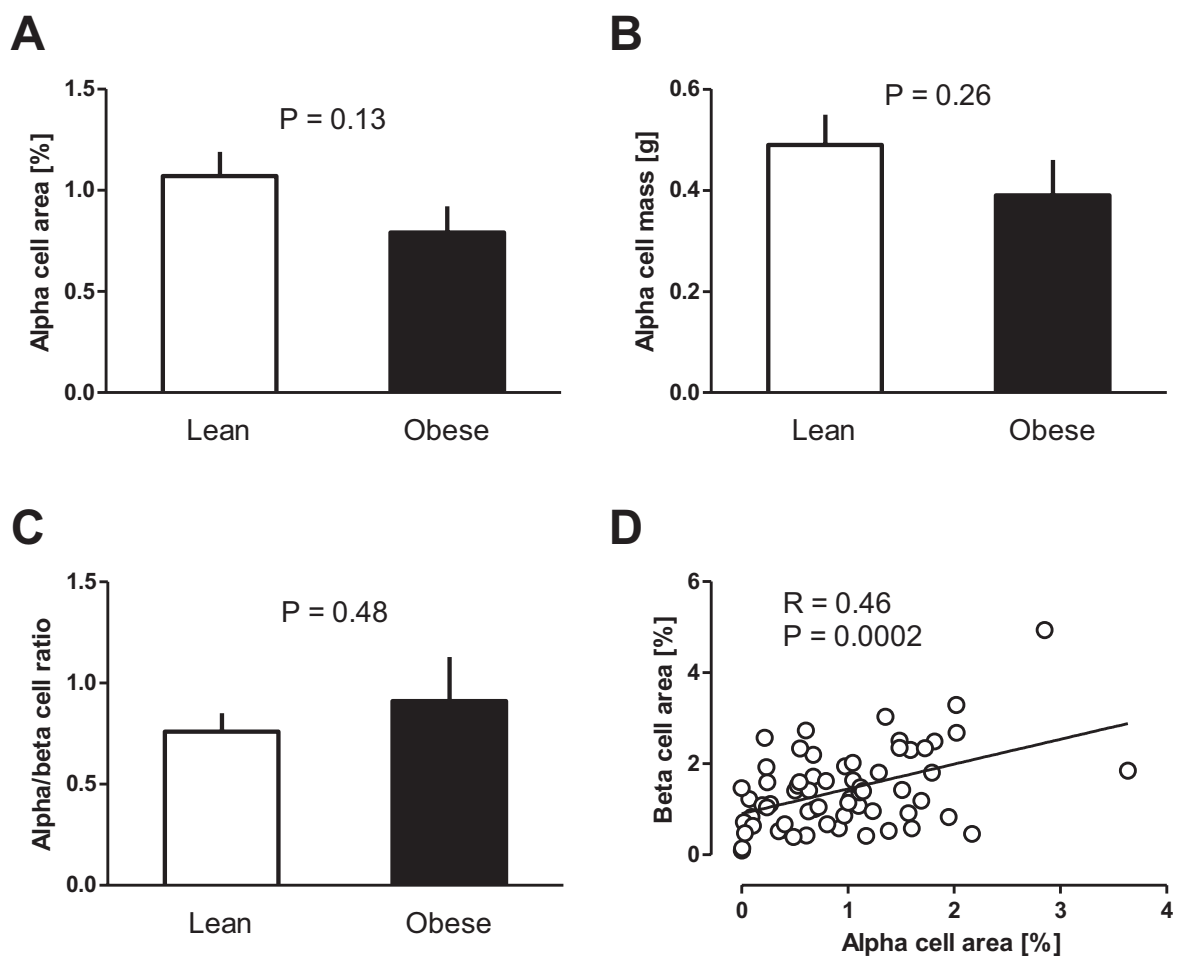
【 α 細胞量】

α 細胞面積についても肥満群と非肥満群で有意な差を認めなかった (図3A)。推定 α 細胞量も同様に2群で有意な差を認めなかった (図3B)。 α 細胞面積/ β 細胞面積比も2群で有意な差を認めず (図3C)、 α 細胞量と β 細胞量との間には有意な正の相関を認めた (図3D)。

考 察

今回我々は、年齢、性別のマッチした多数の症例を用い、日本人で初めて肥満者における β 細胞量について明らかとした。その結果、1) 日本人肥満者では非肥満者に比べ β 細胞量の増加は認めず、2) ラ氏島の大きさは増大傾向を認めた一方でラ氏島の密度は低下していた、3) β 細胞の複製、新生には変化を認めなかった。

【図3】



これまで欧米人での同様の検討では、肥満者での β 細胞量は30～50%増加していることが報告されている^{2, 4)}。ヒトでのこのような検討およびマウスやラットにおける β 細胞再生能の検討からは、 β 細胞量は生後もインスリンの必要量に応じて増加しうることが示唆されている。本検討ではそれらの結果と異なる結果となったが、その理由としてはまず、本検討での肥満群と欧米人での肥満群でのBMIの違いが挙げられる。本検討の肥満群のBMIが28であるのに対し、欧米人の検討では肥満群のBMIは35程度とより肥満度が強い。したがって、日本人でも肥満度がさらに高まれば β 細胞量が増加する可能性がある。

しかし一方で、日本人と欧米人では一般に肥満度に違いがあることが知られている。肥満の定義は日本人でBMI 25以上に対し、欧米人ではBMI 30以上である。これはいずれも耐糖能異常をはじめとした肥満に伴う健康障害の発症リスクから設定された値であり、実際、日本人は欧米人に比べ低いBMIで同等の糖尿病発症率であることが知られている。その理由として、日本人では欧米人に比べ、より低いBMIからインスリン抵抗性が強くなっていることが報告されている。したがって、本検討では欧米人に比べより低いBMIであったが、欧米人と同等のインスリン抵抗性を有していたとも考えられる。剖検症例であり、生前に実際にインスリン抵抗性があったかについては測定することは不能である。しかしながら我々はインスリン抵抗性の指標として、脂肪肝を有する群と脂肪肝を有しない群でも比較を行ったが、やはり β 細胞量に有意な差を認めなかった。

また、今回我々の検討では、 β 細胞の複製、新生マーカーに肥満群で明らかな差を認めなかったが、興味深いことにラ氏島サイズは肥満者で有意に大きく、一方でラ氏島密度は有意に低下していた。トータルの β 細胞量が変わらないことから、個々のラ氏島での β 細胞量が増加していることが推測できる。つまり、肥満に伴い、個々のラ氏島では β 細胞量は増加しているものの、ラ氏島の数そのものが減少するためにトータルの β 細胞量は変わらないことが推測される。ラ氏島の数が増加する機序は不明であるが、最近、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子TCF7L2 rs7903146多型を有する例ではラ氏島のサイズが大きく数が減少していることが報告された⁵⁾。ラ氏島の数と大きさに遺伝因子、環境因子がどのように関わるのか今後さらなる検討が必要である。

以上、今回我々は日本人剖検標本を用いて、欧米人での報告と異なり、日本人肥満者では β 細胞量の有意な増加を認めないことを明らかにした。その理由として、個々のラ氏島サイズは増加しているものの、ラ氏島密度が減少していることが判明した。このことは日本人と欧米人で β 細胞量の調節能に違いのあることが、日本人でより低い肥満度で耐糖能異常を発症しやすいことと関連する可能性を示唆する。今後、人種間での直接的な比較検討が必要である。

要 約

β 細胞量の減少は、1型、2型糖尿病に共通した特徴である。したがって β 細胞量の増加

は糖尿病を治癒する可能性があるが、ヒトでの β 細胞量の調節機構についてはほとんど知られていない。最近、欧米人では肥満者において β 細胞量が30～50%増加していることが報告された。そこで今回我々は日本人肥満者における β 細胞量の変化について検討した。計72症例で性、年齢をマッチさせて検討を行った結果、肥満者における β 細胞量の有意な増加を認めなかった。さらに詳細な形態学的検討により、肥満者ではラ氏島サイズが大きくなっている一方で、ラ氏島密度が減少していることが判明した。以上の結果は、日本人肥満者では、ラ氏島密度の減少により β 細胞量が増加しない結果、個々の β 細胞に大きな負担がかかりやすいことを示唆するものであり、日本人では欧米人と β 細胞量の調節能に違いがある可能性が示唆された。

謝 辞

本研究の実施に当たり、調査研究助成を頂きました公益財団法人 大和証券ヘルス財団に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 102-110
- 2) Saisho Y, Butler AE, Manesso E, Elashoff D, Rizza RA, Butler PC. Beta cell mass and turnover in humans, effects of obesity and aging. *Diabetes Care*. 2012; in press:
- 3) Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007; 20: 933-942
- 4) Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 Suppl 4: 32-42
- 5) Le Bacquer O, Kerr-Conte J, Gargani S, et al. TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2012; 55: 2677-2681