

II. 脂肪毒性の臓器特性

3. 膵β細胞における脂肪毒性

徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野
教授
親泊 政一

[Summary]

脂質はエネルギー源でもあり、細胞内外のシグナル伝達物質でもある。エネルギーとして余った脂質は第一に脂肪細胞に貯蔵されるが、過剰に存在する場合は膵β細胞など異所性に蓄積する。過剰な脂質は、膵β細胞の役割であるインスリン分泌という機能の低下のみならず、病的ストレスとして膵β細胞死を導く脂肪毒性をもつことがわかってきた。そのため、動物性脂質の摂取の増加と相まって、脂肪毒性が糖尿病の発症のメカニズムとしても脚光を浴びている。本稿では、膵β細胞での脂肪毒性を示す臨床知見に加えて、脂肪酸がもつ代謝と細胞内シグナル伝達のふたつの側面から脂肪毒性のメカニズムについて紹介する。

Key Words:

酸化ストレス□小胞体ストレス□オートファジー□
セラミド□GRP40

はじめに

過剰な遊離脂肪酸の膵β細胞機能への悪影響(脂肪毒性)は、1990年にGrillらにより最初に報告され¹⁾、「遊離脂肪酸の暴露数時間の急性期ではインスリン分泌が増強されるが、24時間以上の慢性的な暴露では逆にインスリン分泌が抑制されること」が知られている。機能的障害だけでなく、遊離脂肪酸の暴露は膵β細胞のアポトーシスを誘導する構造的障害も生じることが、1998年のUngerらの報告²⁾から知られるようになってきた(図①)。本稿では、これまで明らかになってきた遊離脂肪酸による膵β細胞での脂肪毒性の臨床知見についてまず概説し、次にどのようにして膵β細胞の機能的障害や構造的障害を引き起こすかについて、次第に明らかになってきた脂肪毒性の分子メカニズムを解説する。

脂肪毒性による膵β細胞障害の臨床知見

肥満、特に内臓脂肪型肥満は、血中の遊離脂肪酸の増加をとまなう高中性脂肪血症を合併することが多く、耐糖能異常から糖尿病を発症する率が高いことが知られている。一方で、糖尿病を発症してインスリンの分泌が低下すると、中性脂肪の分解を抑えるインスリンの働きが弱まるために