

## 基礎

## 動脈硬化と糖尿病

*Arteriosclerosis and Diabetes Mellitus*

東京大学保健・健康推進本部

助教 田中君枝 *Tanaka Kimie*

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学

教授 佐田政隆 *Sata Masataka*

## KEY WORD

血管内皮機能障害, 慢性炎症, インスリン抵抗性,  
cell-free DNA, 血管周囲脂肪組織

## はじめに

糖尿病患者の心血管疾患による死亡率が非糖尿病患者に比べ高いことはFramingham研究により示されている。日本人を対象とした近年の研究でも、31,192人を12.9年前向きに観察したところ、全冠動脈疾患発症のハザード比は、非糖尿病群を1とした場合、糖尿病群では3.05であったと報告されている<sup>1)</sup>。心血管疾患の主な原因は動脈硬化による大血管合併症による。高血糖やインスリン抵抗性の高い状態では、血管内皮は傷害を受け、元来備わっている恒常性維持機能が失われ、動脈硬化病変が生じやすくなる。また最近では、脂肪組織に生じる炎症が、インスリン抵抗性に関連すると考えられている。さらに、血管周囲脂肪組織の炎

症は、隣接する血管に直接作用を及ぼし、動脈硬化病変を悪化させる可能性があることも報告されている(図1)。

## 糖尿病と血管内皮機能障害

血管内皮細胞は、正常な状態では、血管収縮作用をもつエンドセリンや、血管弛緩作用をもつ一酸化窒素(nitric oxide : NO)などの血管作動物質を産生し、血管収縮および弛緩反応を制御している。また、プロスタサイクリン(prostacyclin : PGI<sub>2</sub>)や組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator : t-PA)などの血栓抑制作用をもつ物質を産生し、血管の恒常性を維持している。NOは、血管内皮細胞の内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial NO synthase :

eNOS)により、L-アルギニンから合成される。糖尿病における高血糖状態や遊離脂肪酸の増加により血管内皮細胞機能障害が生じると、活性酸素種(reactive oxygen species : ROS)の産生が増加し、ROSがNOを失活させるほか、eNOSも失活され、結果としてNO産生も抑制される<sup>2)</sup>。NOの減少により、血管弛緩作用が抑制されることに加え、血管収縮作用をもつエンドセリンの産生は増加する<sup>3)</sup>。NOの産生や活性の低下により、血管内皮細胞が活性化され、透過性が亢進して脂質が血管壁に侵入する。また、細胞接着分子であるE-セレクチンや、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)などの細胞接着因子の発現が亢進し、血管内皮細