

## 研究

## 糖尿病における亜鉛の役割

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学 藤谷与士夫

## 要旨

亜鉛欠乏症の症状などから、生体内での亜鉛の多彩な作用が明らかにされてきた。亜鉛と疾患との関係は、これまでは主に単純な亜鉛摂取不足によるものととらえられてきた。しかしながら、最近の研究では、亜鉛トランスポーターを介した、細胞内小器官と細胞質間における亜鉛の輸出入の異常や、亜鉛による細胞間相互作用の破綻が病態に関与していることが報告されている。本稿では、糖尿病と亜鉛に関するこれまでの研究の経緯を振り返るとともに、2型糖尿病感受性遺伝子として同定された SLC30A8/ZnT8 の機能解析を通じて明らかになった臓器間相互作用を司る新たな亜鉛の役割についての我々の最近の研究成果を紹介する。

## はじめに

生体において唯一の血糖降下作用を示すホルモンであるインスリンは、膵β細胞から分泌される。膵β細胞は生体内でもっとも高い亜鉛含有量を示すため、亜鉛と糖尿病の関係は以前より関心を集めている。亜鉛は膵β細胞において、インスリンの結晶構造形成に必要であることや、酸化ストレスに対して抗酸化作用を示すこと、さらに糖尿病患者や糖尿病モデルマウスでは膵臓での亜鉛の減少が認められることから、古くから糖尿病の発症や進行に亜鉛代謝異常が関与することが示唆されている。近年、ゲノムワイド関連解析により、膵β細胞のインスリン顆粒膜上に局在する亜鉛トランスポーター 8 (ZnT8: zinc transporter 8) をコードする SLC30A8 遺伝子が 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子の 1 つであると同定され、糖尿病における亜鉛の役割に再び注目が集まっている。

## 1. 亜鉛の生体内における役割

亜鉛は必須微量元素の 1 つであり、微量元素の

中では鉄について生体内に 2 番目に多く、ヒトにおいて約 2g 程度存在しているとされる<sup>1)</sup>。亜鉛の生体内における作用は、きわめて多彩である。生命情報工学によるタンパク質の構造解析では、理論上全タンパク質の約 10% は亜鉛と結合し得るとされ、タンパク質の構造形成に重要である<sup>2)</sup>。亜鉛は亜鉛結合配列とよばれる His-Glu-X-X-His (HEXXH) や His-Glu-X-Pro-Glu-X-Gly-Asp (HEXPEXGD) などの特定の amino acid 配列と結合し、多数のタンパク質内に配置され、タンパク質の三次元構造の構築や酵素触媒として作用する。たとえば亜鉛メタロプロテアーゼは HEXXH の配列を有し、2 つの His 残基が亜鉛と結合し Glu (E) 残基がプロテアーゼの活性残基となる。また、亜鉛は転写因子が特定の DNA 配列に結合する際に重要な zinc finger motif の構成に必須である。zinc finger motif では Cys2His2 などの構造をとることにより、指状の三次構造を形成する。zinc finger motif を有するタンパク質群はこの指状の構造により、特定の DNA 配列に結合するため、転写因子など DNA に結合するタンパク質群において重要な役割を果たしている。

## 2. 亜鉛の体内動態

亜鉛の吸収は腸管吸収のレベルから調節されている。腸管上皮に発現した亜鉛輸送担体は適切な量の亜鉛を吸収し、亜鉛の過剰吸収を抑制している。吸収後、血中においては亜鉛はアルブミンやトランスフェリン、HRG (Histidine-rich-globulin) などと結合して輸送される。細胞内の亜鉛の輸出入は主に SLC39A (タンパク質名: Zip) ファミリーと SLC30A (タンパク質名: ZnT) ファミリーにより行われている。Zip ファミリーは細胞質の亜鉛濃度を上昇させるように、ZnT ファミリーは細胞質の亜鉛濃度を低下させるようにはたらく。これらの亜鉛輸送担体は、細胞質と細胞外あるいは細胞内小器官 (オルガネラ) の間で亜鉛の輸送を行っている (図 1)<sup>3)</sup>。冒頭で最も高い亜鉛含有量を示すのは膵β細胞であると述べた。しかしながら、先に述べたように亜鉛はさまざまなタンパク質と結合してしまうために、過剰な亜鉛は細胞にとって有害であると考えられる。膵β細胞が最も高い亜鉛含有量を示しても、細胞に障害が生じないのは、ZnT ファミリーのひとつ「ZnT8」のはたらきによってインスリン顆粒内に非常に高

濃度の亜鉛が存在する一方で、細胞質の亜鉛濃度はそれほど高くないことが、われわれの検討でも明らかとなっている<sup>4)</sup>。このように亜鉛輸送担体は細胞内やオルガネラ内の亜鉛濃度を高度に調節しているのである。現在までに Zip ファミリーは 14 種類、ZnT ファミリーは 9 種類存在することが知られており、それぞれ発現部位が異なる (図 1)<sup>5)</sup>。亜鉛は細胞内においては主にメタロチオネインと結合している。メタロチオネイン (MT) は 1 から 4 のアイソフォームが存在し、それぞれ CXXC あるは CXC の亜鉛結合配列を有し、1 分子で多数の亜鉛イオンと結合できる。MT は他にもカドミウムや銅などの微量元素とも結合する。組織ごとに亜鉛含有量が異なるのは亜鉛トランスポーターの分布の違いに加えて、MT の発現量にも依存している。

## 3. 古典亜鉛欠乏症

亜鉛のヒトに対する重要性は、摂取不足あるいは吸収障害の研究によって知られている。亜鉛摂取の不足は“adolescent nutritional dwarfism (若年栄養性小人症)” のリスク因子となり、このこ

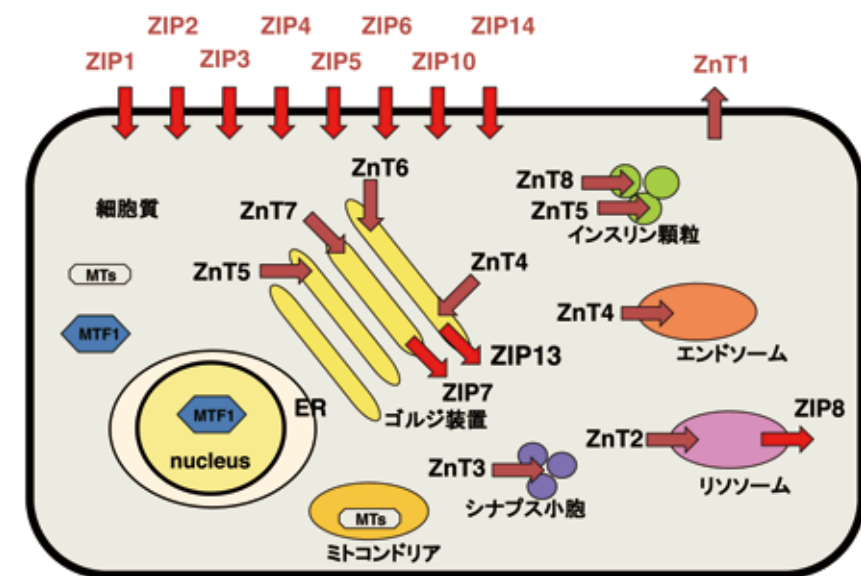


図 1 亜鉛トランスポーターの細胞内局在 (文献 37 より改変引用)

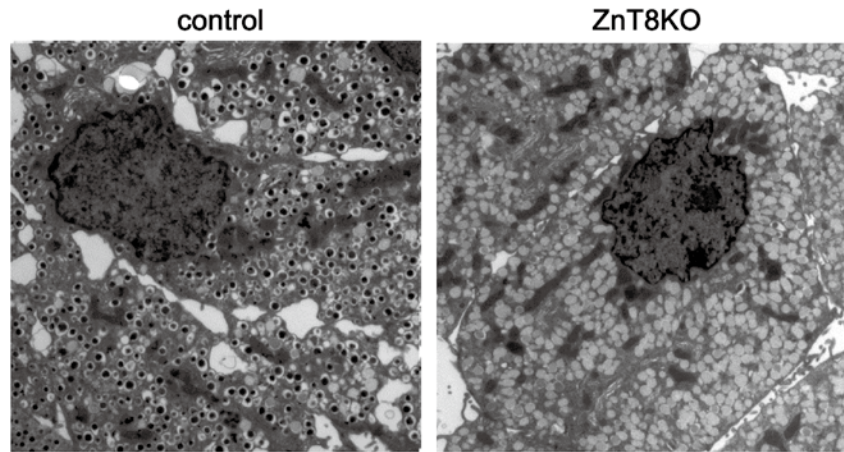


図2 ZnT8KO マウスの膵β細胞の電子顕微鏡像

ZnT8の発現消失に伴い、膵β細胞のインスリン顆粒内のインスリン結晶の消失が確認できる

表1 味覚障害を起こす可能性のある薬剤の例

利尿剤	: フロセミド (ラシックス) など
降圧剤	: ACE 阻害薬 (カプトрил) など
抗パーキンソン薬	: レボドパ (ドパストン) など
抗うつ剤	: ノルトリプチリン塩酸塩 (ノリトレン) アミトリプチリン塩酸塩 (トリプタノール) ミルナシプラン塩酸塩 (トレドミン) など
精神安定剤・睡眠薬	: トリアゾラム (ハルシオン) など
鎮痛剤	: ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン) など
抗がん剤	: フルオロウラシル (5-FU), メトトレキサート (メソトレキサート), デガフル (フトラフル), デガフル・ウラシル (ユーエフティ) など
肝疾患治療剤	: チオプロニン (チオラ) など
抗アレルギー剤	: メキタジン (ニボラジン), ケトチフェン (ザジテン) など
抗甲状腺剤	: チアマゾール (メルカゾール) など
痛風治療薬	: アロプリノール (ザイロリック)
抗生物質	: ミノサイクリン塩酸塩 (ミノマイシン) など
抗てんかん剤	: カルバマゼピン (テグレトール) など
高脂血症剤	: ベザフィブラート (ベザトール SR) など

とからヒトの成長に重要であることが古くから知られている<sup>6)</sup>。その他にも亜鉛欠乏症では、下痢、易感染性、中枢神経機能低下、胎児発育障害などの症状を呈することが知られている<sup>7)</sup>。他に常染色体劣性遺伝疾患 acrodermatitis enteropathica (腸肢端皮膚炎) は亜鉛の吸収障害を主体とし、慢性的な下痢、口内炎や陰部の皮膚炎や毛髪の欠如などの多彩な症状を呈し、亜鉛の補給を行わなければ重症例では児童期に死亡する疾患である<sup>8)</sup>。本症は亜鉛欠乏により生じるさまざまな症状を示現するため、ヒトにおける亜鉛欠乏時の症状を知

ることができる。

#### 4. 薬剤性亜鉛欠乏症

最近では、薬剤による亜鉛欠乏症の問題も無視できなくなっている。薬剤の中には2価イオンに対しキレート作用を有するものが存在し、もともと含有量の少ない亜鉛イオンが薬剤によりキレートされることにより尿中排泄が亢進すると、比較的容易に亜鉛欠乏を生じる場合がある。表1に亜鉛欠乏症を起こす主な薬剤をまとめたが、これら

の多くはいわゆる生活習慣病の治療に用いられる、比較的ありふれた薬剤である。薬剤性亜鉛欠乏症は味覚異常として現れることが多い<sup>9)</sup>。原因となりうる薬剤の服用後、直ぐに発症することもあるが、多くは約2週から6週間以内に味覚障害が起こる。服用中止後も長期にわたって症状が継続し、緩解するまで数か月を要することもある。糖尿病患者では尿中への亜鉛排泄量が増加することも知られている<sup>10)</sup>。高齢になるほど、血中亜鉛濃度が減少することも考え合わせると、高血圧や高尿酸血症などを合併しており、これらの治療薬を長期間服用している高齢糖尿病患者には、潜在的な亜鉛欠乏症が少なからず存在することが予想される。しかしながら、その実態についてはよく把握されていないのが現状である。

#### 5. 組織特異的な亜鉛欠乏

すでに述べたように、亜鉛欠乏では生体は多彩な症状を呈する。一方で亜鉛輸送担体の遺伝的な変異が特定の疾患の原因となることが知られている。先に紹介した acrodermatitis enteropathica は Zip4 の変異により起こることが、2002年に明らかにされた<sup>11)</sup>。また近年、深田らは SLC38A13 (Zip13) 欠損マウスの解析中に、本マウスのフェノタイプがコラーゲン線維の異常を本態とし、日本に2万人程度存在する難治性疾患”エーラスダンロス症候群”に酷似していることを見出し、エーラスダンロス症候群の一部は Zip13 の異常が関与していることを報告した<sup>12)</sup>。また、深田らは Zip14 の異常が G タンパク質共役受容体シグナル

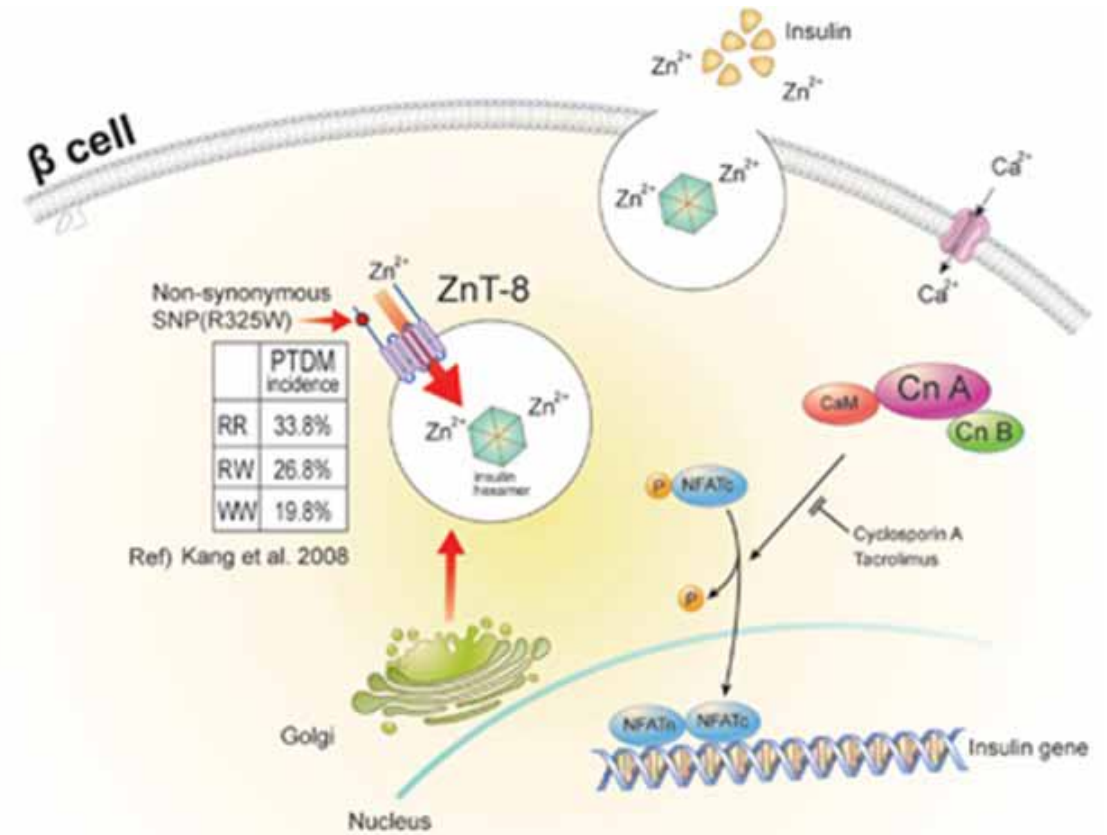


図3 ZnT8による亜鉛輸送とその機能

SLC30A8/ZnT8 はインスリン分泌顆粒内への亜鉛輸送にかかわる。325番目のトリプトファン(W)がアルギニン(R)に変換すると亜鉛輸送能が低下し、2型糖尿病発症リスクが上昇するとされる。

の異常をきたし、骨格の異常を主体とする成長障害をきたすことを明らかにした<sup>13)</sup>。このように全身の亜鉛不足のみならず、亜鉛輸送担体の遺伝的な異常に起因する特定の組織内の亜鉛欠乏に起因する疾患は実は多いことが推定され、今後のさらなる研究が必要である。

## 6. 膵β細胞と亜鉛

1930年代に亜鉛がインスリン結晶の形成に重要であることが示され<sup>14)</sup>、その数年後に糖尿病患者では膵臓の亜鉛量が50%減少することが報告された<sup>15)</sup>。これらの知見は亜鉛と糖尿病の深い関係を連想させるものであり、以降、亜鉛と糖尿病の関係は注目を集め続けている。

インスリンは膵β細胞内において、2つの亜鉛分子と6つのインスリン分子からなる6量体として存在し、さらにこの6量体はインスリン顆粒内の特殊な環境の下に結晶化して存在している。このインスリン結晶は電子顕微鏡にてdense coreとよばれる構造としてインスリン顆粒内に確認される。膵β細胞内にて生合成され、小胞体で修飾されたプロインスリンはインスリン顆粒内でまず2量体を形成する。2量体の形成にはB鎖のアミノ酸B8, B9, B12, B13, B16, B23-B28が関与するとされる<sup>16)</sup>。2量体を形成したプロインスリンはB鎖10位のヒスチジンと亜鉛が結合することにより、プロインスリンの6量体を形成する(図3)<sup>17)</sup>。プロインスリンはインスリンを内側に配置した形で6量体を形成するため、インスリンとC-ペプチドに切り出しが効率的に行えると考えられている。こうして形成されたインスリン6量体はさらにインスリン顆粒内の特殊な条件下に結晶化される。インスリン6量体の結晶化にはインスリンが高濃度で存在していることに加えて、亜鉛の存在、酸性条件下であることなど、インスリン顆粒内特有の条件が必要である<sup>18,19)</sup>。インスリン顆粒が膵β細胞から開口分泌された際には、外部環境が劇的に変化するため、インスリン結晶はすみやかに血中に融解すると考えられている。

亜鉛と糖尿病の検討では主にマウスモデルにて

検討されている。たとえば、亜鉛欠乏状態では膵β細胞のインスリン顆粒が減少していることや<sup>20)</sup>、グルコース応答性のインスリン分泌が減少することなどが報告され<sup>21)</sup>、亜鉛欠乏がインスリン分泌に影響を与えることが示された。その他、膵β細胞は活発にATP合成を行っており、フリーラジカルが蓄積しやすく、酸化ストレスに曝されやすい細胞であるため、亜鉛が酸化ストレスの除去に関与しているという報告も多数存在する。亜鉛は細胞にとって有害なフリーラジカルの除去を行っているSOD(Superoxide dismutase)との関係も深い。たとえばほぼすべての真核生物の細胞質に存在するCuZnSODは構造中心に亜鉛と銅分子を有する。亜鉛はフリーラジカルの除去を介して、膵β細胞を保護しているとも考えられている。

## 7. 亜鉛の膵外作用

亜鉛欠乏はインスリン分泌のみならず、インスリン抵抗性に関しても影響を与えるとされる。肥満2型糖尿病モデルマウスdb/dbマウスやob/obマウスへの亜鉛の補充では、減少していた膵臓内の亜鉛含有量が増加し、インスリン抵抗性が改善することが示されている<sup>22,23)</sup>。インスリン結晶の形成に重要な亜鉛が、インスリン抵抗性に影響を与えるメカニズムとしては、亜鉛のチロシンホスファターゼの活性阻害が指摘されている<sup>24)</sup>。細胞表面に存在するインスリン受容体のチロシンのリン酸化により、その後細胞内へとインスリンシグナルが伝達されてゆくことが知られている。亜鉛はPTP1B(protein tyrosine phosphatase 1B)などのチロシンホスファターゼの活性を阻害し、インスリンレセプターのチロシン残基の脱リン酸化を阻害することで、インスリン受容体シグナルを増強し、血糖降下効果を示す。その他の亜鉛が糖尿病を改善するメカニズムとしては、MTを介した機序が指摘されている。膵β細胞を傷害する薬物、ストレプトゾトシン(STZ)を投与して作製したやせ型糖尿病モデルラットに亜鉛を腹腔内投与すると、MTが膵臓や肝臓において誘導され血糖値が低下することが報告されている<sup>25)</sup>。この

ように亜鉛は膵β細胞のみならず、肝臓や末梢組織においても糖尿病改善効果を示す可能性が示されている。

## 8. ヒトにおける亜鉛摂取と糖尿病

一方で、糖尿病患者における血清亜鉛濃度の低下は軽微なことが多く、亜鉛欠乏が糖尿病と直結することを示す報告は少ない。しかしながら、米国における前向きコホート試験にて82,000人の対象者の栄養摂取状況を調査し、亜鉛摂取に応じて対象者を5分位に分けた場合、亜鉛摂取が最も少ない群では最も多い群と比較して、約17%糖尿病発症リスクが高かったことが示されており、亜鉛摂取不足がヒトにおいても糖尿病発症リスクになりうるが示されている<sup>26)</sup>。加えて、肥満ブラジル人を対象とした研究では30mg/日の亜鉛サプリメント内服によってインスリン抵抗性の改善を認めることや<sup>27)</sup>、横断研究において亜鉛摂取が糖尿病やメタボリックシンドロームを減少させることが報告されている<sup>28)</sup>。さらに、最近14のランダム化比較試験を対象にしたメタアナリシスにおいては、糖尿病患者における亜鉛の補充は、軽度ではあるが、有意な空腹時血糖値の低下とHbA1cの低下をもたらすことが示された<sup>29)</sup>。

## 9. 2型糖尿病疾患感受性遺伝子SLC30A8

ヒトゲノム計画により一塩基多型(SNP: single nucleotide polymorphism)の探索や、特定の領域の高精度な解析が可能になった。SNPは集団の1%以上に存在し、ゲノム上の1塩基だけが置換されている多型と定義され、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子SNPは2型糖尿病の発症リスクを上昇させる。しかしながらSNPは全ゲノム上に膨大な数があるために、リスクSNPの同定は今まで困難であった。近年の技術革新によりゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を洗い出せるGWAS(Genome-wide association study)が実施可能となり<sup>30)</sup>、多数の2型糖尿病疾患感受性遺伝子が同定された。

そのなかの1つSLC30A8はzinc transporter 8(ZnT8)タンパク質をコードする遺伝子である。このSNP rs13266634はcoding lesion内の1塩基のT(チミン)→C(シトシン)置換であり、アミノ酸配列がR325W置換(325番目のトリプトファンがアルギニンに置換)することで、機能低下を示す。rs13266634は複数のGWAS解析にてヒトの約50%が保有し、4人に1人がリスクアレルをホモで有しており、糖尿病発症リスクを約1.2倍上昇させることがわかっており、その傾向は日本人においてもほぼ同様であることがわかっている<sup>31,32)</sup>。

## 10. ZnT8の耐糖能維持における役割

SLC30A8/ZnT8は膵臓においては、内分泌細胞であるβ細胞、α細胞、PP細胞に発現し、他に甲状腺や副腎などの内分泌細胞の一部に発現していることが知られている<sup>33,34)</sup>。膵β細胞においては分泌顆粒膜上に存在し、インスリン顆粒内に亜鉛を流入させている。ZnT8を欠損させた膵β細胞株においては、インスリン顆粒内に亜鉛が流入しないためにインスリン結晶が形成されることが指摘されていたが、なぜそれが糖尿病発症に関与するのかわかり不明であった。そこで、われわれはZnT8の糖代謝恒常性における役割を解明するために、膵β細胞特異的にZnT8発現を欠失させた、RIP-Cre:Slc30a8<sup>lox/lox</sup>マウス(ZnT8KOマウス)を作製し、ZnT8の機能解析を行った<sup>4)</sup>。

## 11. 膵β細胞特異的Slc30a8欠損マウスの特徴

まずZnT8KOマウスでは膵β細胞のZnT8発現は想定どおり消失しており、亜鉛と蛋白質の結合部位が赤く染色されるdithizone染色では、コントロールの膵島は真っ赤に染色されるのに対し、ZnT8KOマウスの膵島(膵ランゲルハンス島)では染色されなかった。また電子顕微鏡像にて膵β細胞に特徴的なインスリン顆粒内のインスリン結晶も消失していた(図2)。すなわち、ZnT8KOマウスではインスリン分泌顆粒内の亜鉛が枯渇し

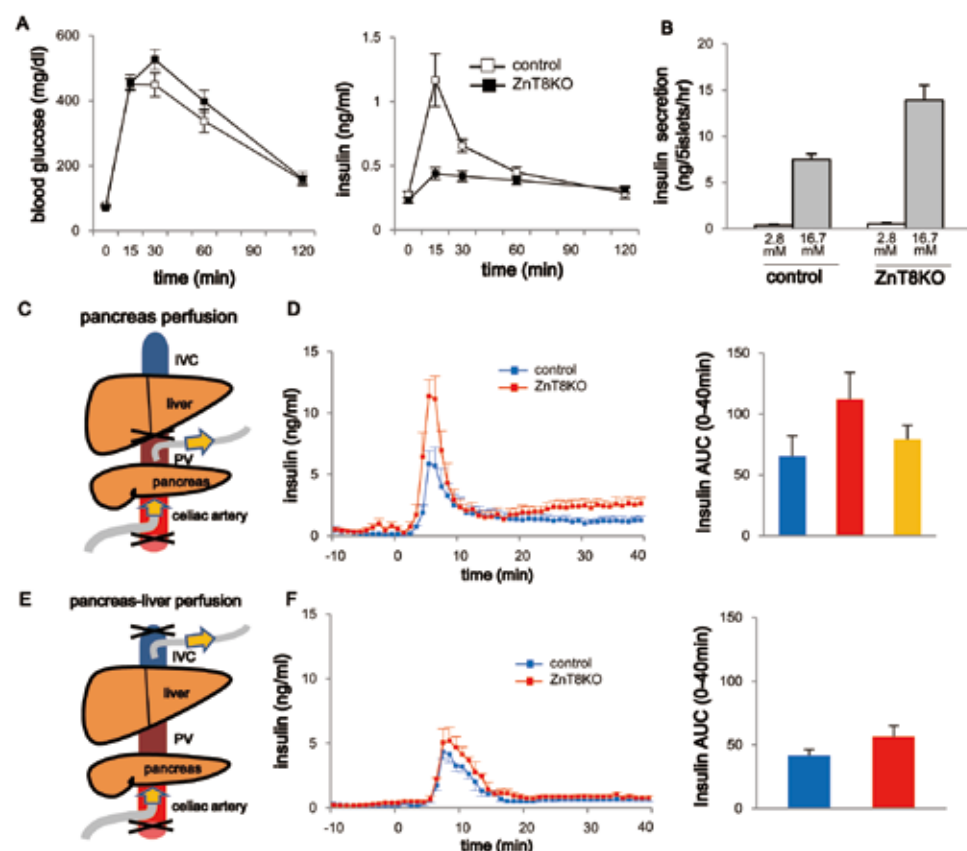


図4 ZnT8KO マウスのインスリン動態

A. マウスへのブドウ糖負荷試験 (左: 血糖値, 右: 末梢血インスリン濃度), B. ブドウ糖負荷後の単離膵島からのインスリン分泌, C-D. 膵流試験, E-F. 膵肝流試験

たことがわかる。マウスへのブドウ糖負荷試験にて ZnT8KO マウスは軽度の耐糖能障害を認めたために、当初、インスリン結晶形成不全に伴い、インスリン分泌が障害されていることが予想された。実際にブドウ糖負荷試験後の末梢血のインスリン濃度は ZnT8KO マウスで低下していた(図 4 A)。しかしながら、マウスの膵島を単離し、ブドウ糖応答性のインスリン分泌を評価したところ、予想に反して、インスリン分泌は ZnT8KO マウスでむしろ亢進していた(図 4 B)。膵島単離は、全身の影響を排除して膵β細胞からのインスリン分泌を評価できる方法である。

通常、膵島からのインスリン分泌が亢進していれば、ブドウ糖負荷後の末梢血のインスリン濃度

は上昇しているはずである。しかしながら、ZnT8KO マウスでは膵島からのインスリン分泌亢進と末梢血のインスリン濃度低下という通常と全く逆の結果を認めた。われわれはこの乖離の理由を解明するために、さらに膵灌流実験を行った。膵灌流実験は腹腔動脈から灌流液を導き、膵臓を灌流したのち灌流液を門脈から回収することで、膵臓からのインスリン分泌を評価する方法である(図 4 C-D)。本法では単離膵島での検討よりもさらに生理的な膵臓からのインスリン分泌動態を評価することができる。すると単離膵島の検討と同様、膵臓からのインスリン分泌は ZnT8KO マウスにて上昇していた。そこでわれわれは、つぎに膵肝灌流を行った。これは腹腔動脈に灌流液を

導き、灌流液を門脈から肝臓へ流入させ、下大静脈から肝臓を通過した灌流液を回収する方法である(図 4 E-F)。その結果、下大静脈内においては ZnT8KO マウスとコントロールマウスのインスリン濃度の間に違いが消失していた。つまり、ZnT8KO マウスでは膵臓からのインスリン分泌が亢進しているにもかかわらず、肝臓を一回通過する間にその大部分がクリアランスされていることが明らかとなった。

## 12. ZnT8KO マウスでのインスリンクリアランスの調整障害

ZnT8 の有無でインスリンクリアランスが変化するという事実は非常に興味深い。なぜなら、インスリンクリアランスは食前と食後で大きく変化することが以前から知られているが、その切り替えのメカニズムは不明であったためである。空腹時には過剰なインスリンは低血糖や肥満の誘因となるために、肝臓では積極的にインスリン分解が行われ、空腹時のインスリンの約 50% は肝臓において分解されている<sup>35)</sup>。しかし、食後におい

てはブドウ糖を効率的に吸収するために、肝臓におけるインスリン分解の比率は約 20% にまで抑制され、末梢血中のインスリン濃度は高く保持される<sup>36)</sup>。

われわれは ZnT8KO マウスではインスリン顆粒内に亜鉛が含まれていないために、インスリンと協調的に分泌されるはずの亜鉛分泌が消失していることに注目した。そこで ZnT8KO マウスの膵臓からの亜鉛分泌の消失が肝臓でのインスリンクリアランスを変化させている可能性を考えた。我々は様々な解析を駆使して、正常の膵β細胞はインスリンと亜鉛を協調的に分泌させ、肝細胞表面において、亜鉛が肝細胞へのインスリンの取り込みを抑制すること、それにより肝インスリンクリアランスを抑制する仕組みがあることをつきとめた。すなわち、亜鉛イオンはインスリン分子の肝細胞内へのクラスリン依存性のエンドサイトーシスを抑制する。この仕組みのおかげで、食後に肝臓でインスリンを無駄に消費することなく、末梢血中のインスリン濃度を高く維持することで、耐糖能を保つことが可能となる(図 5)。

### ZnT8蛋白質は正常なインスリン濃度を保つために必要

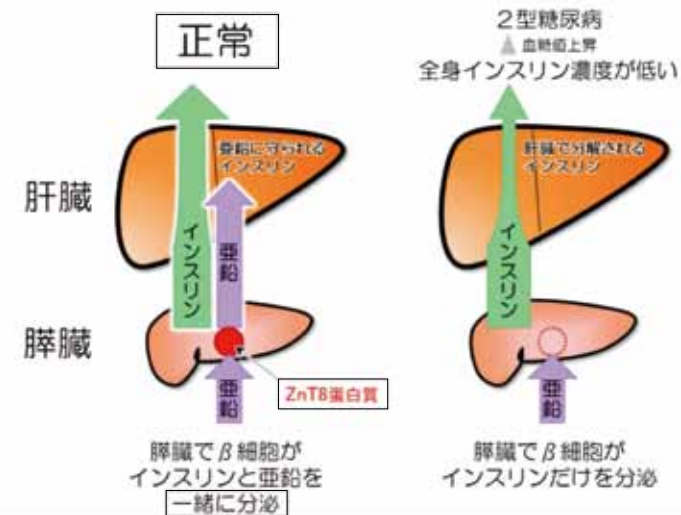


図5 ZnT8 のインスリンクリアランスに対する役割

### 13. ヒト SLC30A8/ リスクアレル保有者のインスリンクリアランス

以上のように正常マウスにおいては、Slc30a8/ZnT8 は食後のインスリンクリアランスを抑制することで、膵β細胞からの過剰なインスリン分泌の必要性を回避し、また分泌されたインスリンを肝臓と末梢組織に適切に分配して、全身で効率よくインスリンを使っていることが明らかとなった。

次にわれわれはヒトにおいても同様の機序で、SLC30A8 がインスリンクリアランスの調節を介して、耐糖能の保持に関与しているのかを検討した。肝臓で代謝されないC-ペプチドは膵β細胞からのインスリン分泌を反映する一方で、インスリンは肝臓にて代謝をうける。そのため、C-ペプチド/インスリン比は末梢血においてインスリンクリアランスを評価できる簡便なマーカーとして用いることができる。そこでわれわれはヒトの健常者を対象に、ブドウ糖負荷試験を実施し、C-ペプチド/インスリン比を評価した。その結果、SLC30A8 のリスクアレル rs13266634 のホモ保有者は ZnT8KO マウスと同様にインスリンクリアランスの食後の抑制不全を認めることが明らかとなった<sup>4)</sup>。リスクアレル群とノンリスクアレル群は、耐糖能はどちらも正常で差を認めず、食後の末梢血インスリン濃度にも差を認めなかった。ところが、リスクアレル群の食後のC-ペプチド値は有意に高値を示し、食後の末梢血中のインスリン濃度をノンリスクアレル群と同程度に保つためには、リスクアレル群は肝臓で分解が亢進してい

る分、余計にインスリンを分泌する必要があることが示された。

SLC30A8 のリスクアレル rs13266634 は、糖尿病発症リスクを増大させることがこれまで繰り返し報告されてきたが、そのメカニズムについては不明であった。われわれはマウスモデルでの解析を行い、SLC30A8 がインスリンクリアランスの調節に重要であること、さらにヒトにおいてもその機序が保たれていることを明らかにした。これは既知の糖尿病と亜鉛の関係と全く異なる新規の機序であるとともに、インスリンクリアランスの調節不全という新たな糖尿病発症メカニズムを提言することとなった。

### 総括

亜鉛は生体内で他にも多彩な作用を有することは古くからよく知られている。亜鉛に関連した疾患の原因は主に単純な亜鉛摂取不足によるものとこれまでとらえられてきた。しかし、最近の研究ではエーラスダンロス症候群の病因の1つに Zip13 異常を介した亜鉛代謝異常が関与していることや、糖尿病の病因の1つに ZnT8 を介した膵β細胞内の亜鉛代謝異常が存在していることがわかってきた。これらの知見は細胞内、オルガネラ内の亜鉛濃度調節異常がさまざまな疾患の病因となっていることを示唆するものである。組織内の亜鉛濃度調節に起因する病態や疾患はまだほとんど同定されておらず、今後のさらなる研究が期待される。

### ◆文献

- Rink L, Gabriel P: Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 59 : 541-552, 2000
- Andreini, C, Banci L, Bertini I et al. : Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 5 : 196-201, 2006
- Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R et al. : Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci* 61 : 49-68, 2004
- Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, et al. : The diabetes susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. *J Clin Invest.* 123 : 4513-4524, 2013
- Fukada T, Kambe T : Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics* 3 : 662-674, 2011
- Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M : Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 31 : 532-546, 1961
- Hambidge M : Human zinc deficiency. *J Nutr* 130 : 1344S-1349S, 2000
- Moynahan EJ : Acrodermatitis enteropathica : a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 2 : 399-400, 1974
- Fukasawa T1, Orii T, Tanaka M et al : Relation between drug-induced taste disorder and chelating behavior with zinc ion; statistical approach to the drug-induced taste disorder, part II. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 56 : 1177-1180, 2008
- Tarui S : Studies on zinc metabolism. III. Effect of the diabetic state on zinc metabolism : a clinical aspect. *Endocrinol Jpn* 10 : 9-15, 1963
- Kury S, Dreno B, Bezieau S, et al : Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 31 : 239-240, 2002
- Fukada T, Civic N, Furuichi T, et al : The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. *PLoS One* 3 : e3642, 2008
- Hojyo S, Fukada T, Shimoda S et al : The zinc transporter SLC39A14/ZIP14 controls G-protein coupled receptor-mediated signaling required for systemic growth. *PLoS One* 6 : e18059, 2011
- Scott DA : Crystalline insulin. *Biochem J* 28 : 1592-1602, 1934
- Scott DA, Fisher AM : The Insulin and the Zinc Content of Normal and Diabetic Pancreas. *J Clin Invest* 17 : 725-728, 1938
- Vinther TN, Norrman M, Strauss HM : Novel covalently linked insulin dimer engineered to investigate the function of insulin dimerization. *PLoS One* 7 : e30882, 2012
- Blundell TL, Cutfield JF, Cutfield SM, et al : Three-dimensional atomic structure of insulin and its relationship to activity. *Diabetes* 21 : 492-505, 1972
- Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM et al : Role of zinc in insulin biosynthesis. Some possible zinc-insulin interactions in the pancreatic B-cell. *Diabetologia* 19 : 174-182, 1980
- Hutton JC : The insulin secretory granule. *Diabetologia* 32 : 271-281, 1989
- Boquist L, Lernmark A : Effects on the endocrine pancreas in Chinese hamsters fed zinc deficient diets. *Acta Pathol Microbiol Scand* 76 : 215-228, 1969
- Huber AM, Gershoff SN : Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 103 : 1739-1744, 1973
- Simon SF, Taylor CG : Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 226 : 43-51, 2001
- Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J et al : Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes* 34 : 179-184, 1985
- Haase H, Maret W : Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals* 18 : 333-338, 2005
- Yang J, Cherian MG : Protective effects of metallothionein on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sci* 55 : 43-51, 1994
- Sun Q, van Dam RM, Willett WC et al : Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 32 : 629-634, 2009
- Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA et al : Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res* 112 : 109-118, 2006
- Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS et al : Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin re-

- sistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr* 17 : 564-570, 1998
- 29) Capdor J, Foster M, Petocz P et al : Zinc and glycemic control : a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol* 27 : 137-142, 2013
- 30) Frayling TM : Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 8 : 657-662, 2007
- 31) Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P et al : Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 2220-2232, 2008
- 32) Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto, K et al : Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 58 : 1690-1699, 2009
- 33) Tamaki, M., Fujitani, Y., Uchida, T et al : Down-regulation of ZnT8 expression in pancreatic beta-cells of diabetic mice. *Islets* 1 : 124-128, 2009
- 34) Murgia C, Devirgiliis C, Mancini E et al : Diabetes-linked zinc transporter ZnT8 is a homodimeric protein expressed by distinct rodent endocrine cell types in the pancreas and other glands. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19 : 431-439, 2009
- 35) Eaton RP, Allen RC, Schade DS : Hepatic removal of insulin in normal man : dose response to endogenous insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 56 : 1294-1300, 1983
- 36) Caumo A, Florea I, Luzi L : Effect of a variable hepatic insulin clearance on the postprandial insulin profile : insights from a model simulation study. *Acta Diabetol* 44 : 23-29, 2007
- 37) Fukada T, Hojyo S, Bin BH : Zinc signal in growth control and bone diseases. In : Fukada T, Kambe T, editors. *Zinc signals in cellular functions and disorders*. Springer. Tokyo : 249, 2014

## Zinc Metabolism in Diabetes Mellitus

Yoshio Fujitani

Department of Metabolism and Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine

Pancreatic  $\beta$  cells contain the highest amount of zinc among cells within the human body, and hence, the relationship between zinc and diabetes has been of great interest. To date, a variety of physiological roles of zinc have been elucidated, mainly by phenotype analysis of human diseases caused by deficiency of zinc intake. Recent studies focused on the roles of zinc transporters, furthermore, revealed that deficiency of zinc transport between cells or even between organelles may cause a variety of problems with regard to human health. We have shown that SLC30A8/zinc transporter 8, one of the diabetes susceptible genes, plays a key role in zinc transport into insulin granules and in the regulation of hepatic insulin clearance. In this review, we discuss the roles of zinc in whole-body maintenance and a novel role of zinc in the regulation of inter-organ communication implicated in glucose homeostasis.

### ◆藤谷与士夫略歴

1991 年	大阪大学医学部卒業
1996 年	大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
2000 年	バンダービルト大学医学部博士研究員
2006 年	順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌学 講師
2007 年	順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌学 准教授
2012 年	順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌学 先任准教授