

トピックス

膵β細胞の機能を改善するビタミンDとビオチンの抗2型糖尿病作用

Anti-type 2 diabetic effects of vitamin D and biotin on pancreatic β-cell function.

2型糖尿病は、膵β細胞からのインスリン分泌の低下と末梢組織(筋肉、肝臓、脂肪組織)におけるインスリン感受性の低下が原因で発症する。近年、インスリンの分泌量と感受性が人種によって異なることがメタアナリシスにより改めて認識され¹⁾、この差異が人種間における2型糖尿病発症機序の相違を理由づける要因として考えられる。健常時におけるインスリン分泌量は、アフリカ人>白人>アジア人の順であり、インスリン感受性はこの逆となる。非肥満を特徴とするアジア人型2型糖尿病では、健常時から低いインスリン分泌量が発症早期からさらに低下することから²⁾、アジア人型2型糖尿病の発症を予防するためにはβ細胞からのインスリン分泌の低下を防ぐことが重要となる。

β細胞において、インスリンはプレプロインスリンとして合成される。プレプロインスリンは小胞体に移行後、シグナルペプチドが切断されプロインスリンとなる。さらにプロインスリンからCペプチドが除去されて成熟型のインスリンが生成して分泌顆粒に蓄積する。血糖値が上昇すると、β細胞ではグルコース代謝によるATP/ADP比の上昇により、ATP感受性K_{ATP}チャネルの閉鎖、細胞膜の脱分極、電位依存型カルシウムイオンチャネルの開閉の一連の反応の結果、細胞外からのカルシウムイオンの流入が起こる(図1)。そして、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇によりインスリンが分泌顆粒より放出される。このグルコースに応答したインスリン分泌の調節には、解糖系酵素であるグルコキナーゼがATP合成段階で律速となり、グルコースセンサーとして機能する。また、グルコース非依存的にインスリン分泌を促進する因子としてアルギニンが知られており、それ自身の持つ正電荷によって細胞膜の脱分極を引き起こしてインスリン分泌を惹起する。

従来、日本人の2型糖尿病患者の多くには、インスリン分泌促進薬であるスルフォニルウレア剤やグリニド剤が処方されてきた³⁾。スルフォニルウレア剤とグリニド剤はK_{ATP}チャネル複合体に作用して膜の脱分極を引き起こしてインスリンを分泌させる。2009年より国内で使用が始まったインスリン分泌促進作用をもつ

インクレチン関連薬には、消化管ホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) のアナログ製剤とGLP-1分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) を阻害して内因性GLP-1の作用を増強するDPP-4阻害薬の2種類がある。これらのインクレチン関連薬とともに、アジア人型2型糖尿病に特に有用であることが判明している⁴⁾⁵⁾。したがって、膵β細胞のインスリン分泌機能を向上させることはアジア人の2型糖尿病の予防および緩和に大きく貢献できると考えられる。

生活習慣病である2型糖尿病の発症は摂取する食事の量と質により正にも負にも調節を受ける。高脂肪食が2型糖尿病の発症リスクを上昇させることは広く知られている。一方で、微量栄養素の中には2型糖尿病を予防する作用を持つものがある。2型糖尿病に対するビタミンの効果としては、ビタミンEを2型糖尿病モデルラットであるGoto-Kakizakiラットに摂餌させると糖負荷時のインスリン分泌量が増加して耐糖能が改善することや⁶⁾、ビタミンB₁₂欠乏や葉酸欠乏が妊娠糖尿病のリスクを上昇させることなどが報告されている⁷⁾。本稿では、β細胞への作用に焦点を当て、β細胞株あるいは単離膵島を用いて検討した研究を対象として、ビタミンDとビオチンのインスリン分泌への影響について概説する。

ビタミンD

膵β細胞にはビタミンD受容体および25-ヒドロキシビタミンD₃ (25(OH)D₃) を活性型の1,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (1,25(OH)₂D₃) に変換する1α-ヒドロキシラーゼの発現が認められることから、β細胞はビタミンDの標的細胞と考えられる⁸⁾。ビタミンD欠乏食を与えたラットの膵臓またはその単離膵島を用いたインスリン分泌試験では、グルコースやアルギニンに応答したインスリン分泌が低い⁹⁻¹¹⁾。インスリン分泌の低下は、ビタミンD欠乏ラットにビタミンD₃を投与することやビタミンD欠乏ラットの単離膵島を1,25(OH)₂D₃存在下で培養することで回復させることができる。また、ビタミンD欠乏ラットの単離膵島を

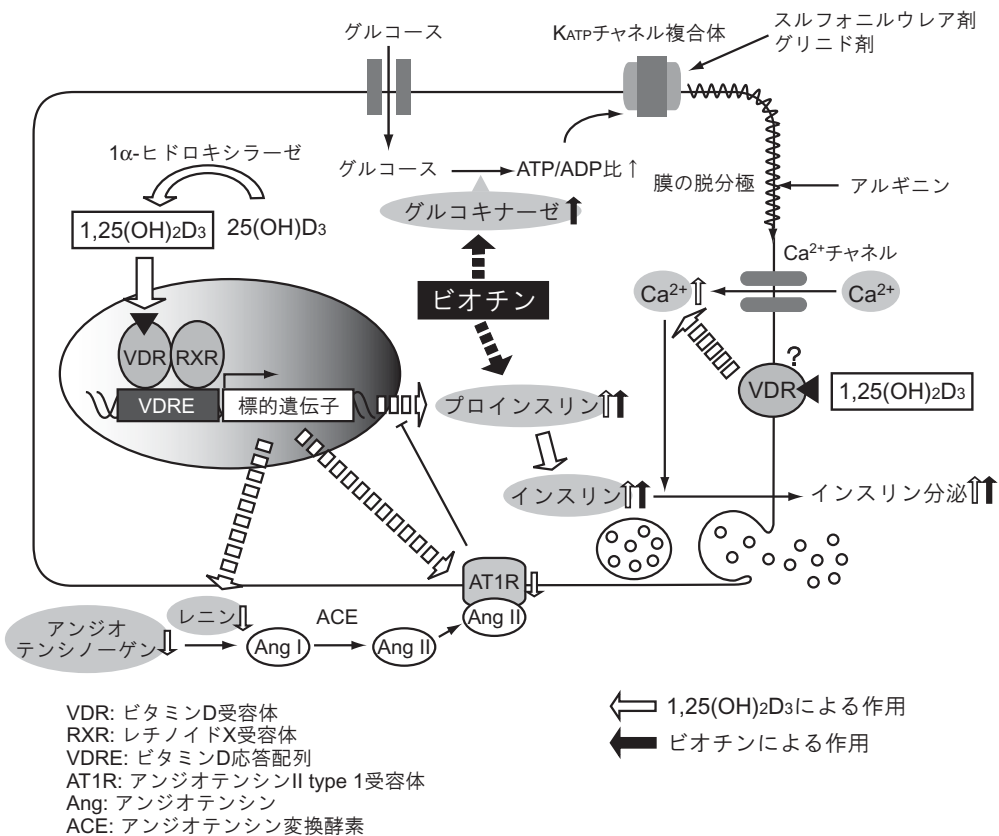


図1 膵β細胞におけるビタミンDとビオチンの作用機構

1,25(OH)₂D₃存在下で培養すると、[³H]チロシンを取り込んだインスリンとプロインスリンの総量が増加し、さらに標識したインスリン/プロインスリンの比率が増加することから、1,25(OH)₂D₃によるインスリン分泌能の改善はインスリンの合成とプロインスリンからのプロセシングの増加が一因であると考えられる¹¹⁾。また、ビタミンD受容体のDNA結合能を消失させる変異を導入したマウスではグルコースに応答したインスリン分泌の低下と耐糖能の低下がみられることから¹²⁾、ビタミンDによるインスリン分泌促進作用はビタミンD受容体を介した作用であると考えられる。さらに、β細胞株RIN1046-38を1,25(OH)₂D₃で刺激すると数秒後に細胞内カルシウム濃度の上昇がみられることから¹³⁾、膵β細胞において膜上にビタミンD受容体が存在し、non-genomicな作用によって、一過的にインスリン分泌を促進する作用を持つことが推測されている。

ビタミンD欠乏による低カルシウム血症の観点から、ビタミンD欠乏ラットに高カルシウムを含んだ食餌を与えると、糖負荷試験でのインスリン分泌量が増加し耐糖能が改善する¹⁴⁾。しかし、膵臓灌流試験では

インスリン分泌能の改善は認められない⁹⁾。このため、カルシウムは膵臓以外の組織からの間接的なインスリン分泌作用を促進すると考えられる。また、カルシウム欠乏食を与えて血中1,25(OH)₂D₃濃度を上昇させたラットでは、コントロール食を与えた場合と比較して糖負荷試験による耐糖能とインスリン分泌能に変化はないことから¹⁵⁾、生理的濃度以上にビタミンDの濃度を上昇させてもインスリン分泌のさらなる上昇は見込めないと考えられる。

膵島では局所的なレニン-アンジオテンシン系の活性化が起こり、インスリン分泌を阻害することが明らかとなっている¹⁶⁾。アンジオテンシノーゲンはα細胞で¹⁷⁾、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIに変換する酵素であるレニンはβ細胞で¹⁸⁾、アンジオテンシンIからIIに変換するアンジオテンシン変換酵素は少なくとも膵島内で発現する¹⁹⁾。そして、アンジオテンシンII type 1(AT1)受容体はβ細胞で発現している²⁰⁾。糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウスの膵島ではAT1受容体が高発現しており、AT1受容体を阻害することでインスリン分泌能が改善し耐糖能が改善する²¹⁾。ビタミンD受容体欠損マウスの膵島

においても、レニンとアンジオテンシノーゲンおよび AT1 受容体の発現が亢進する²²⁾。また、高グルコースによる糖毒性によりインスリン分泌不全となったマウスの膵島でもアンジオテンシノーゲンとレニンおよび AT1 受容体の発現が上昇するが、1,25(OH)₂D₃ はこれらのタンパク質の発現上昇を抑制する²²⁾。これらの結果から、ビタミン D がレニン-アンジオテンシン系の活性化によるインスリン分泌障害を抑制する可能性がある。また、*db/db* マウスから単離した膵島を DPP-4 阻害剤と AT1 受容体のアンタゴニストで刺激すると、グルコースによるインスリン分泌が相乗的に増加することから²³⁾、GLP-1-アンジオテンシン II-ビタミン D 間の相互作用の存在が示唆されている。

疫学研究において、糖尿病または耐糖能不全と診断されたグループの血中 25(OH)D₃ 濃度は健常者よりも低いことが判明している²⁴⁾²⁵⁾。血中 25(OH)D₃ 濃度とインスリン分泌については、経口糖負荷試験や高グルコースランプ試験においても逆相関が観察される²⁶⁾²⁷⁾。また、耐糖能不全の被験者にビタミン D₃ を投与すると糖負荷時のインスリン分泌量が増加する²⁵⁾。一方で、重度の 2 型糖尿病患者では血中 25(OH)D₃ 濃度と食後インスリン分泌量には相関がみられず、1,25(OH)₂D₃ を投与してもインスリン分泌量と血糖値は改善しないことから²⁸⁾、重度の 2 型糖尿病患者ではビタミン D によるインスリン分泌の回復を見込めない可能性がある。また、25(OH)D₃ 濃度は日照量が多い温暖な季節では高くなるが、日照量が減少する寒冷期では低下する。寒冷期では糖負荷時のインスリン分泌が低く、糖尿病の診断に用いられるヘモグロビン A1c 値が上昇し、糖尿病の悪化が認められることから²⁹⁾、ビタミン D 濃度の季節変動がインスリン分泌を介した血糖値の季節変動に関連する可能性がある。

ビオチン

ビタミン B 群 (B₁, B₂, B₆, B₁₂, ナイアシン, パントテン酸, 葉酸, ビオチン) のうち、ビオチンのみがラット単離膵島でのグルコース刺激による一過性のインスリン分泌を増強する³⁰⁾。ラットの膵臓灌流実験において、ビオチンはグルコース応答性の一過的なインスリン分泌を促進する一方、アルギニン刺激によるインスリン分泌には影響しない³¹⁾。アルギニンは正の電荷によって細胞膜を脱分極させることでインスリン分泌を促進するため、膜の脱分極以降のインスリン放出機構はグルコースと共通である。そのため、ビオチンはグルコースの取り込みから ATP 産生までの反応を調節して一過的なインスリン分泌を促進することが考えられるが、そのメカニズムは明らかになっていない。

ラットの単離膵島と β 細胞株 (RIN1046-38) において、ビオチンを長期的に作用させることで、インスリンとグルコキナーゼの mRNA 発現量を上昇させ、グルコース応答性のインスリン分泌を促進させることができる³²⁾³³⁾。一方、ビオチン欠乏ラットの単離膵島ではグルコキナーゼの酵素活性はその mRNA 発現量の低下に伴ってコントロールの半分程度までに減少し、グルコース応答性インスリン分泌が低下する³²⁾。ビオチン欠乏ラットで観察される糖負荷時の耐糖能の悪化は、肝臓でのグルコキナーゼ活性の低下によるグルコースのリン酸化やグリコーゲン生成の低下だけではなく³⁴⁾³⁵⁾、膵島からのインスリン分泌の低下が一因になると考えられる。

日本人の 2 型糖尿病患者では、血中ビオチン濃度が健常者よりも低いことや、2 型糖尿病患者にビオチン (9 mg/day) を一か月間経口投与すると空腹時血糖値が 45% 減少することが報告されている³⁶⁾。しかしながら、このビオチンによる血糖値低下は β 細胞でのインスリン分泌の促進によるものか否かは明らかとなっておらず、より詳細な研究が期待される。

おわりに

2 型糖尿病の研究に関しては、肥満を伴ってインスリン抵抗性が惹起された欧米人型についての研究が先行してきた。一方、2013 年時点で東アジア地域 (日本, 中国, 韓国) での糖尿病罹患患者 (約 1 億 1 千万人) は全世界の糖尿病罹患患者 (約 3 億 8 千万人) のおよそ 3 割を占めるに至っており³⁷⁾、今後もインスリン分泌能が低い非肥満型のアジア人型 2 型糖尿病患者のさらなる増加が予想される。

本稿で紹介したエビデンスは、β 細胞を標的とした糖代謝の制御や 2 型糖尿病の予防にビタミン D やビオチンが重要な役割をもつことを示している。このようなインスリン分泌能を改善する作用を持つ栄養素とその作用機構を明らかにし、それを摂取することは、アジア人型の 2 型糖尿病予防に貢献することが期待される。

Key Words : Type 2 diabetes mellitus, Pancreatic β-cells, Insulin secretion, Vitamin D, Biotin

Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University
Hiroko Horiuchi, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji
大阪府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻
堀内 寛子, 原田 直樹, 山地 亮一

文 献

- 1) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ (2013) Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **36**, 1789-1796
- 2) Nishi Y, Fukushima M, Suzuki H, Mitsui R, Ueda N, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Kurose T, Seino Y, Yamada Y (2005) Insulin secretion and insulin sensitivity in Japanese subjects with impaired fasting glucose and isolated fasting hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* **70**, 46-52
- 3) 稲垣暢也 (2012) 糖尿病治療薬のサイエンス, 南山堂
- 4) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM (2014) Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **16**, 900-909
- 5) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM (2013) Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **56**, 696-708
- 6) Ihara Y, Yamada Y, Toyokuni S, Miyawaki K, Ban N, Adachi T, Kuroe A, Iwakura T, Kubota A, Hiai H, Seino Y (2000) Antioxidant α -tocopherol ameliorates glycemic control of GK rats, a model of type 2 diabetes. *FEBS Lett* **473**, 24-26
- 7) Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Bhat DS, Wills AK, Karat CL, Yajnik CS, Fall CH (2009) Low plasma vitamin B₁₂ in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia* **52**, 2350-2358
- 8) Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B (2007) The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 2017-2029
- 9) Kadowaki S, Norman AW (1984) Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* **73**, 759-766
- 10) Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM (1980) Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* **209**, 823-825
- 11) Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A (1999) Influence of vitamin D₃ deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on *de novo* insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* **160**, 87-95
- 12) Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG (2003) Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* **17**, 509-511
- 13) Sergeev IN, Rhoten WB (1995) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* **136**, 2852-2861
- 14) Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barré M (1993) Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion *in vivo*. *Diabetes* **42**, 35-43
- 15) Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S (1994) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic β -cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* **134**, 1602-1610
- 16) Cheng Q, Leung PS (2011) An update on the islet renin-angiotensin system. *Peptides* **32**, 1087-1095
- 17) Regoli M, Bendayan M, Fonzi L, Sernia C, Bertelli E (2003) Angiotensinogen localization and secretion in the rat pancreas. *J Endocrinol* **179**, 81-89
- 18) Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, Vinson GP (1999) The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *J Endocrinol* **161**, 317-322
- 19) Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME (2004) Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* **53**, 989-997
- 20) Lau T, Carlsson PO, Leung PS (2004) Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia* **47**, 240-248
- 21) Chu KY, Lau T, Carlsson PO, Leung PS (2006) Angiotensin II type 1 receptor blockade improves β -cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes* **55**, 367-374
- 22) Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS (2011) A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* **54**, 2077-2081
- 23) Cheng Q, Law PK, de Gasparo M, Leung PS (2008) Combination of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 [(S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidine] with the angiotensin II type 1 receptor antagonist valsartan [*N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine] enhances pancreatic islet morphology and function in a mouse model of type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* **327**, 683-691
- 24) Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E (1995) Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **27**, 181-188
- 25) Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ (1995) Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. *Diabetologia* **38**, 1239-1245
- 26) Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D (1997) Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* **40**, 344-347
- 27) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF (2004) Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* **79**, 820-825
- 28) Orwoll E, Riddle M, Prince M (1994) Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* **59**, 1083-1087

- 29) Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T (2001) Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **24**, 1503
- 30) Sone H, Ito M, Shimizu M, Sasaki Y, Komai M, Furukawa Y (2000) Characteristics of the biotin enhancement of glucose-induced insulin release in pancreatic islets of the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* **64**, 550-554
- 31) Sone H, Ito M, Sugiyama K, Ohneda M, Maebashi M, Furukawa Y (1999) Biotin enhances glucose-stimulated insulin secretion in the isolated perfused pancreas of the rat. *J Nutr Biochem* **10**, 237-243
- 32) Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, Matschinsky FM, Velazquez A, Wang J, Fernandez-Mejia C (1999) Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin-deficient rats. *Endocrinology* **140**, 4595-4600
- 33) Borboni P, Magnaterra R, Rabini RA, Staffolani R, Porzio O, Sesti G, Fusco A, Mazzanti L, Lauro R, Marlier LN (1996) Effect of biotin on glucokinase activity, mRNA expression and insulin release in cultured beta-cells. *Acta Diabetol* **33**, 154-158
- 34) Dakshinamurti K, Cheah-Tan C (1968) Biotin-mediated synthesis of hepatic glucokinase in the rat. *Arch Biochem Biophys* **127**, 17-21
- 35) Fernandez-Mejia C (2005) Pharmacological effects of biotin. *J Nutr Biochem* **16**, 424-427
- 36) Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, Ohinata K, Kimura S, Sato T (1993) Therapeutic evaluation of the effect of biotin on hyperglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* **14**, 211-218
- 37) Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE (2014) Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* **103**, 137-149