

特集：糖尿病性腎症

高血糖に起因する糖尿病性腎症の成因

古家大祐

はじめに

飽食の時代における糖尿病患者数の増加と、その結果としてのQOL (quality of life)の低下および生命予後を脅かす血管合併症(大血管症：脳血管障害，虚血性心疾患，細小血管症：腎症，網膜症，神経障害)の増加は，世界中が直面している問題である。特に，末期腎不全となり透析療法を余儀なくされる原疾患の第1位は糖尿病であり，2005年末には新規透析導入原疾患の42%を占めるに至っている¹⁾。厳格な血糖コントロールによって糖尿病性腎症(以下，腎症)を含めた糖尿病血管合併症の発症・進展を遅延，あるいは阻止できるとのDiabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(DCCT/EDIC) Study, the United King-

dom Prospective Diabetes Study, および Kumamoto Studyの結果から，腎症の成因として高血糖が重要であることは言うまでもない^{2~5)}。

高血糖により過剰に取り込まれたブドウ糖によって，通常の解糖系によるエネルギー産生経路に異常をきたし，その結果として，①ポリオール経路の活性化，②ヘキソサミン経路の活性化，③ジアシルグリセロール(diacylglycerol : DG)-プロテインキナーゼC(protein kinase C : PKC)の活性化，④酸化ストレスの亢進，⑤終末糖化産物(advanced glycation end products : AGEs)の蓄積が生じる(図1)^{6~8)}。

本稿では，これら糖代謝異常によって腎症が発症する機構と対策に関して概説する。

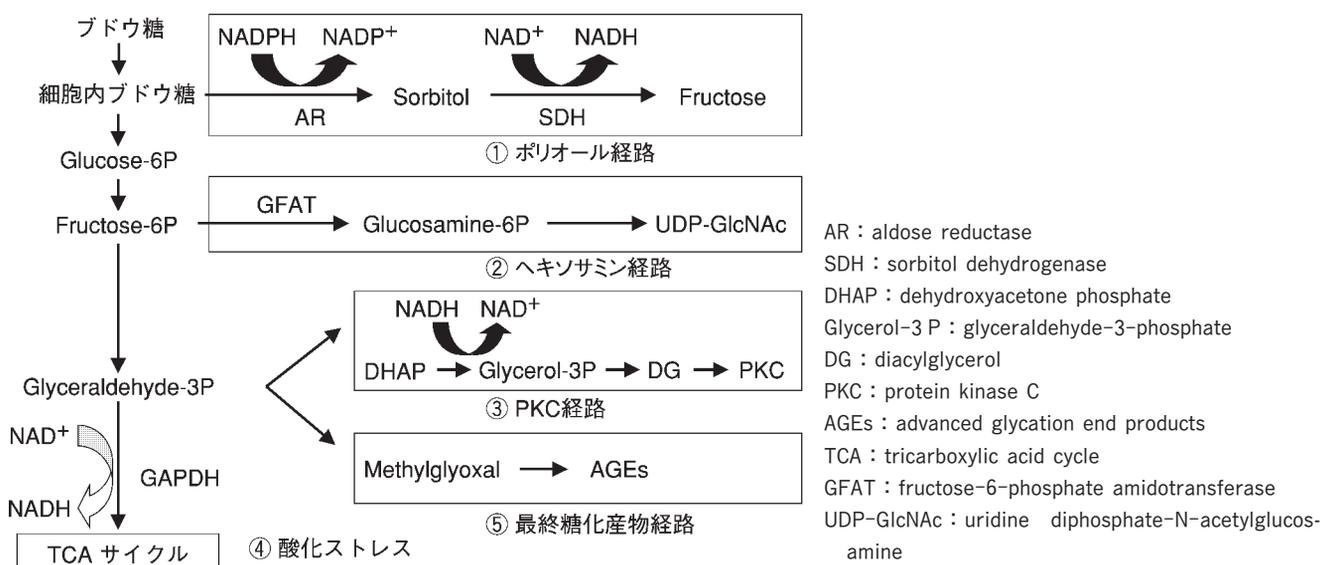


図1 高血糖による糖尿病腎症の成因(文献8より引用，改変)

ポリオール経路の亢進(図1)

ポリオール経路は解糖系の側副路であり、アルドース還元酵素(aldose reductase: AR)によりグルコースはソルビトールに、さらに、ソルビトール脱水素酵素(sorbitol dehydrogenase: SDH)によりソルビトールはフルクトースに変換される。ポリオール経路の亢進は、ソルビトール蓄積に伴う浸透圧の上昇、NADPHの低下、フルクトースによるAGEs産生、NADH/NAD⁺比の上昇による細胞内偽虚血状態(pseudohypoxia)を介して、腎構成細胞の機能障害を引き起こす。さらに、同経路の亢進によるNADH/NAD⁺比の上昇は、後述する*de novo* DG産生の増加とPKC活性化を生じやすくする。ポリオール経路亢進の糖尿病神経障害に対する意義は、アルドース還元酵素阻害薬(aldose reductase inhibitor: ARI)を用い実証されているが、腎症に対して有効であるとの一定した見解は得られていない。しかし、最近のHottaらの報告によって、ARIであるeparelstat投与群において、非投与群と比較して、微量アルブミン尿期から顕性腎症に病期が進展する症例は減少し、一方、正常アルブミン尿に改善する症例が増加していたと示されている⁹⁾。

ヘキサミン経路の亢進(図1)

ヘキサミン合成経路は、グルタミン:フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ(glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase: GFAT)によりフルクトース-6-リン酸(fructose-6-phosphate: F6P)がグルコサミン-6-リン酸(glucosamine-6-phosphate: GlcN6P)に変換された後、UDP-N-アセチルグルコサミン(UDP-N-acetylglucosamine: UDP-GlcNAc)となる。高ブドウ糖によるヘキサミン経路の亢進によって、細胞外基質産生作用を有するtransforming growth factor- β (TGF- β)遺伝子発現の増強が生じ、その変異がGFAT阻害薬により抑制されることが腎メサンギウム細胞において報告されている¹⁰⁾。また、転写因子SP-1のセリン・スレオニン残基の酵素的糖化(O-linked glycation)によって、遺伝子発現の増強が惹起されたことが明らかにされている¹¹⁾。いまだ、高血糖によってアスパラギン残基の酵素的糖化(N-linked glycation)に異常をきたしているとの報告はないが、最近のDennisらによる報告では、ヘキサミン経路を介したEGF受容体やTGF- β II受容体の酵素的糖化(N-linked glycation)が、細胞の増殖や制止を決定しているとの興味

ある結果が示されており¹²⁾、新たな腎症の成因として重要な役割を演じている可能性がある。

Protein kinase C(PKC)の活性化(図1)

高血糖によって*de novo* DG合成の亢進を介してPKCが活性化される^{7,8)}。腎症に対する意義は、PKC阻害薬を用いた研究によって検証されてきた。特に、経口投与可能であるPKC β 阻害薬によって、腎機能異常である糸球体過剰濾過、アルブミン尿のみならず、組織学的にもメサンギウム領域の拡大が改善されることが示されている^{13,14)}。また、高血圧を呈する糖尿病モデルラットにおいても、PKC β 阻害薬によって糸球体病変に加えて、尿細管間質の炎症細胞浸潤や線維化も改善される^{15,16)}。その後、糖尿病誘発PKC β ノックアウトマウスを用いて、PKC β が腎障害の発症に関わっていることも示されている^{17,18)}。また、PKC β 阻害薬の投与がヒト腎症に対して有効であったとの画期的な報告がTuttleらによってなされた。すでにレニン-アンジオテンシン系阻害薬の治療を受けている、尿アルブミン・クレアチニン比が200~2,000 mg/gCrの2型糖尿病患者を対象として、1年間のPKC β 阻害薬投与が行われた。PKC β 阻害薬投与によって、尿アルブミン排泄量は投薬前値から24%と有意に減少し、MDRD(modification of diet in renal disease)法にて推算した糸球体濾過値の低下速度も-2.5 mL/分/年と、投薬前値と比べて有意な低下ではなかったことが示された¹⁹⁾。その他、抗酸化薬であるビタミンE、すでに臨床応用されているインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体によって、糖尿病によるPKC活性化が抑制されることが報告されている⁹⁾。

酸化ストレス

ビタミンE、ビタミンC、 α -リポ酸などさまざまな抗酸化薬による治療によって、糖尿病モデル動物における腎症が改善されることが示されてきた。また、Brownleeらによって、高血糖によりミトコンドリアにおいて過剰産生されるスーパーオキシドが、合併症の成因であるヘキサミン経路の亢進、PKC活性化、AGEs形成亢進、NF- κ B活性化を引き起こしており、糖代謝異常とミトコンドリア起因の酸化ストレスが相互に連鎖していることが示された⁸⁾。彼らは、ミトコンドリアに存在するUCP-1(uncoupling protein-1)あるいはMn-SOD(manganese super-

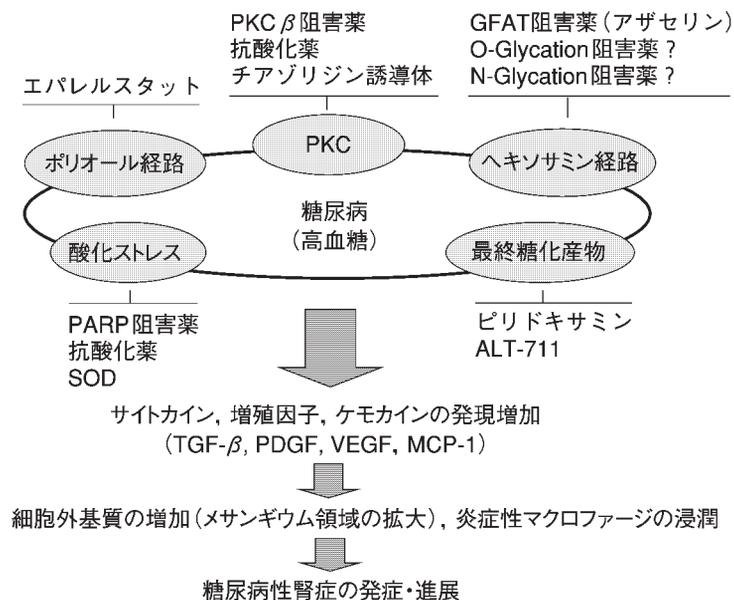


図 2 糖尿病性腎症の発症・進展に対する対策

oxide dismutase)を過剰発現することによって、高血糖による酸化ストレスの改善と上述したポリオール経路、ヘキソサミン経路、PKC経路の活性化が抑制されることを示している。さらに、ミトコンドリア起因の酸化ストレスによるPARP(Poly(ADP-ribose)polymerase)活性化によって、解糖系酵素であるGAPDH(glyceraldehydes-3 phosphate dehydrogenase)のADPリボシル化が生じ、その結果、GAPDH活性が抑制されて上述した経路が活性化されることも示している(図1)。実際、2型糖尿病モデルマウスの尿アルブミン量とメサンギウム領域の拡大が、PARP阻害薬によって改善されることが示されている²⁰⁾。

Advanced glycation end products(AGEs)

ブドウ糖に比べて反応性の高いメチルグリオキサールなど、解糖系からのアルデヒドがAGEs産生に関わっている(図1)。非酵素的に糖化された蛋白質は分解が低下したり機能の変化をもたらすだけでなく、酸化ストレスの亢進も引き起こす²¹⁾。実際、AGEs合成阻害薬であるアミノグアニジンやピリドキサミンによって、糖尿病モデル動物の尿アルブミン量やメサンギウム領域の拡大が改善されると報告されている。最近、既存のAGEsを分解するcross-link breaker(ALT-711)によって、AGEs分解物の尿中排泄が増加するとともに、腎組織の改善がみられたと報告されている²²⁾。ヒト腎症に対して行われたアミノグアニジンの治験結果は、アルブミン尿の減少効果は認められたもの

の、腎機能に対する有効性は残念ながら見出せなかった。また、副作用として、ANCA関連腎炎の発症とインフルエンザ様症状がみられたため、その後の開発が進んでいない状況である。現在、わが国において、微量アルブミン尿から顕性腎症を呈する2型糖尿病患者を対象として、ピリドキサミンの臨床試験が進行中である。

おわりに

現行の糖尿病性腎症に対する治療戦略として、エビデンスに基づいた、1) 厳格な血糖管理、2) レニン-アンジオテンシン系阻害薬を第一選択とした厳格な血圧管理、が推奨されているが、いまだ腎症を克服しえたとはいえない。上述した高血糖により惹起される腎症の成因に対する新たな治療法を見出すことによって、腎症を克服できる日が来ることを期待している(図2)。

文献

1. 中井 滋, 政金生人, 秋葉 隆, 井関邦敏, 渡邊有三, 伊丹儀友, 木全直樹, 重松 隆, 篠田俊雄, 勝二達也, 庄司哲雄, 鈴木一之, 土田健司, 中元秀友, 濱野高行, 丸林誠二, 守田 治, 両角國男, 山縣邦弘, 山下明泰, 若井建志, 和田篤志, 椿原美治. わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在). 透析会誌 2007; 40: 1-30.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-

- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.
3. Epidemiology of Diabetes and Interventions and Complications (EDIC) study group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003 ; 290 : 2159-2167.
 4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853.
 5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus—a randomized prospective 6-year-study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-117.
 6. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1374-1382.
 7. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1999 ; 47 : 859-866.
 8. Brownlee M. Banting Lecture 2004 The pathogenesis of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1615-1625.
 9. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, Yoshimura I, Sakamoto N, Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy : the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1538-1544.
 10. Weigert C, Friess U, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Glutamine : fructose-6-phosphate aminotransferase enzyme activity is necessary for the induction of TGF- β 1 and fibronectin expression in mesangial cells. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 852-855.
 11. Goldberg HJ, Whiteside CI, Hart GW, Fantus IG. Posttranslational, reversible O-glycosylation is stimulated by high glucose and mediates plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and Sp1 transcriptional activity in glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 2006 ; 147 : 222-231.
 12. Lau KS, Partridge EA, Grigorian A, Silvescu CI, Reinhold VN, Demetriou M, Dennis JW. Complex N-Glycan Number and Degree of Branching Cooperate to Regulate Cell Proliferation and Differentiation. *Cell* 2007 ; 129 : 123-134.
 13. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996 ; 272 : 728-731.
 14. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, Isshiki K, Sato H, Maeda S, Sugimoto T, Yasuda H, Kashiwagi A, Ways DK, King GL, Kikkawa R. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 2000 ; 14 : 439-447.
 15. Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C, Gow RM, Jaworski K, Kemp BE, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE. Protein kinase C beta inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. *Diabetes* 2003 ; 52 : 512-518.
 16. Kelly DJ, Chanty A, Gow RM, Zhang Y, Gilbert RE. Protein kinase C beta inhibition attenuates osteopontin expression, macrophage recruitment, and tubulointerstitial injury in advanced experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1654-1660.
 17. Ohshiro Y, Ma RC, Yasuda Y, Hiraoka-Yamamoto J, Clermont AC, Isshiki K, Yagi K, Arikawa E, Kern TS, King GL. Reduction of diabetes-induced oxidative stress, fibrotic cytokine expression, and renal dysfunction in protein kinase C beta-null mice. *Diabetes* 2006 ; 55 : 3112-3120.
 18. Meier M, Park JK, Overheu D, Kirsch T, Lindschau C, Gueler F, Leitges M, Menne J, Haller H. Deletion of protein kinase C-beta isoform *in vivo* reduces renal hypertrophy but not albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Diabetes* 2007 ; 56 : 346-354.
 19. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2686-2690.
 20. Szabo C, Biser A, Benko R, Bottinger E, Susztak K. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors ameliorate nephropathy of type 2 diabetic Leprdb/db mice. *Diabetes* 2006 ; 55 : 3004-3012.
 20. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE : a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005 ; 15 : 16R-28R.
 22. Peppas M, Brem H, Cai W, Zhang JG, Basgen J, Li Z, Vlassara H, Uribarri J. Prevention and reversal of diabetic nephropathy in db/db mice treated with alagebrium (ALT-711). *Am J Nephrol* 2006 ; 26 : 430-436.