

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血压 (2011.02) 18巻2号:124~128.

【糖尿病性細小血管障害と高血圧】  
糖尿病性腎症の病態

滝山由美、羽田勝計

## 糖尿病性腎症の病態

滝山由美 羽田勝計

## SUMMARY

糖尿病性腎症の成因は、高血糖と糸球体高血圧である。高血糖により生じる細胞内生化学的異常である、①ポリオール経路の亢進、②ヘキサミン経路の亢進、③プロテインキナーゼ (protein kinase C : PKC) 活性化、④酸化ストレス、⑤終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) の蓄積、⑥epigenetic mechanism は、腎臓に機能のおよび組織学的異常を惹起する。さらにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の亢進は、糸球体高血圧、腎線維化を引き起こす。これら病態にもとづいた血糖コントロールと RAA 系抑制薬による糖尿病性腎症への腎保護作用は明らかである。

## KEY WORDS

糖尿病性腎症, 高血糖, 糸球体高血圧, RAA 系

## はじめに

糖尿病は、末期腎不全の主要原因である。糖尿病性腎症は、1998 年から、わが国の透析療法導入原疾患の第 1 位となり、2009 年には全透析療法導入者数のなかで、44.5% を占めるに至っている。糖尿病性腎症の病態解明と治療戦略はきわめて重要である。糖尿病性腎症の成因の第一は高血糖の持続である。さらに、網膜症や神経障害と異なり、腎症の成因の一つとして「糸球体高血圧」があげられる (図 1)。多くの腎疾患において、組織学的診断が最終診断となることは対照的に、糖尿病症例では「微量アルブミン尿」が出現した時点で糖尿病性腎症と診断される<sup>1)</sup>。糸球体内血液は内皮細胞、糸球体基底膜 (GBM)、上皮細胞 (足細胞 podocyte) の 3 層を透過し尿腔へと濾過される。糖尿病性腎症早期に起こる病態は、内皮細胞の間隙 (fenestrations)、上皮細胞足突起間隙膜 (slit diaphragms) が濾過規定バリアとして機能することから、これら細胞の障害・欠失である。とくに糸球体内毛細血管内皮細胞は、有効濾過圧を維持するために末梢毛細血管の 2 倍以上の約 50 mmHg の圧にさらさ

れており、自己調節能 (autoregulation) が破綻した過剰濾過、糸球体内高血圧などの病的状態により障害される。微量アルブミン尿は、全身における内皮細胞障害指標でもあり、大血管症の危険因子として認識されているが、糖尿病性腎症における腎障害においても、同様に糸球体内皮細胞障害が先行すると考えられる。

## 1. 高血糖にもとづく細胞内代謝異常

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)、UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)、および Kumamoto Study、また最近発表された ADVANCE Trial (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)、ACCORD randomized trial (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>2)</sup>においても、高血糖が腎症の発症・進展因子として重要であることが、疫学的に明らかとされた。すなわち、高血糖により生じる細胞内生化学的異常である、①ポリオール経路の亢進、②ヘキサ

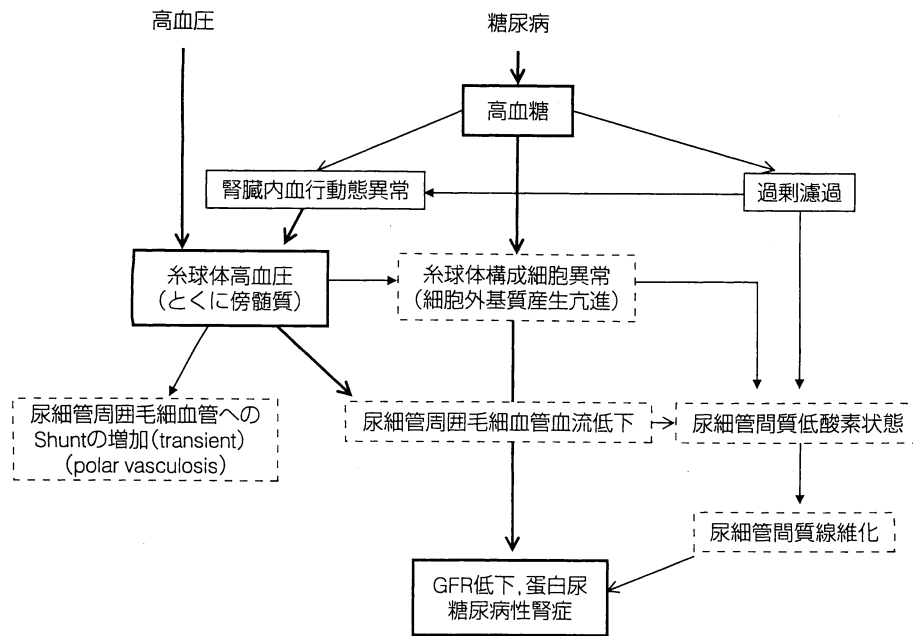


図 1. 糖尿病性腎症の成因

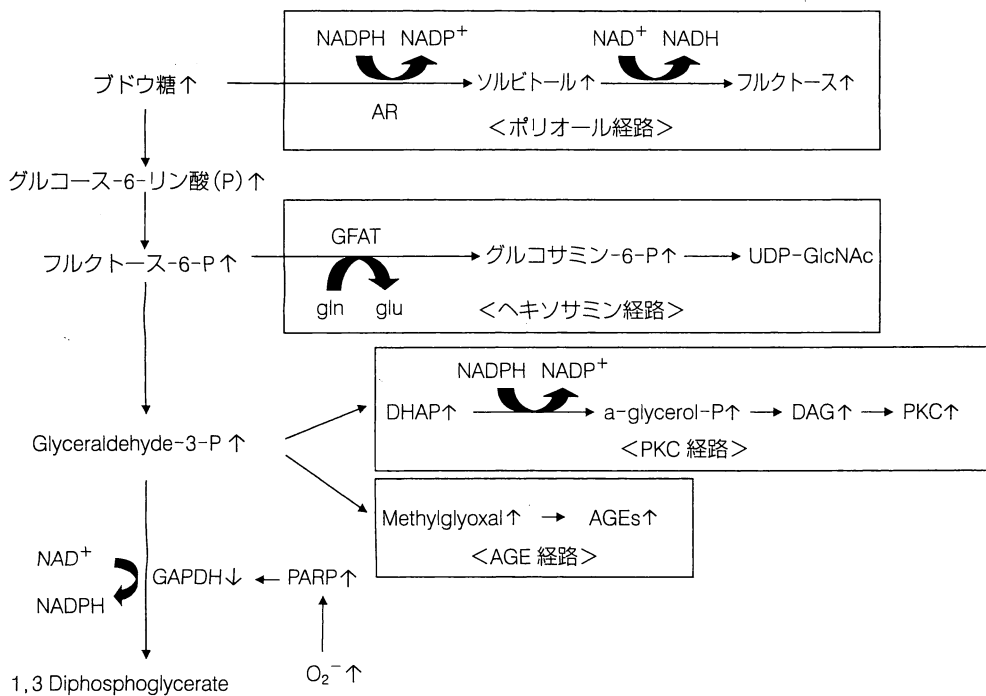


図 2. 高血糖にもとづく細胞内代謝異常 (Brownlee M, 2005<sup>7)</sup>より改変引用)

ミン経路の亢進, ③プロテインキナーゼ (protein kinase C: PKC) 活性化, ④酸化ストレス, ⑤終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) の蓄積<sup>3)</sup>, さらに⑥epigenetic mechanismsなどが, それぞれ単独あるいは相互に作用し, 腎臓に機能的および組織学的異常

を惹起すると考えられる (図 2).

### 1) ポリオール経路の亢進

ポリオール経路は, ブドウ糖をソルビトール, そしてフルクトースに変換する経路であり, 最初のステップを

触媒するアルドース還元酵素 (aldose reductase : AR) が律速酵素である。高血糖状態で過剰のブドウ糖が細胞内に取り込まれると、解糖系での代謝と同時に側副経路であるポリオール経路にも流れ込む。この糖尿病におけるポリオール経路の亢進は、糖尿病性細小血管症が発症する種々の組織・細胞で生ずることが明らかにされているが、アルドース還元酵素阻害薬 (エパルレストアット) のヒト糖尿病性腎症に対する有用性は示されていない。

## 2) ヘキサミン経路の亢進

細胞内に取り込まれたブドウ糖は通常、グルコース-6-リン酸 (G6P)、フルクトース-6-リン酸 (F6P) となり、解糖系やグリコーゲン合成経路へと代謝されるが、ヘキサミン経路とは、この F6P にグルタミンが付加され、グルコサミン-6-リン酸 (GlcN6P) となる以降の代謝経路のことを指し、最終産物は UDP-N アセチルグルコサミン (UDP-GlcNAc) である。ヘキサミン経路への糖の流れは全体の 2~3% とわずかであるが、高血糖状態では、この経路が亢進し transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 遺伝子発現を増強することが報告されている<sup>4)</sup>。

## 3) Protein kinase C (PKC) 活性化

糖尿病状態では、細胞内に流入した過剰なブドウ糖が解糖系の側副路に流入し、種々の細胞内シグナル伝達系を誘導する。その一つが過剰 glycerolaldehyde-3-phosphate からの diacylglycerol (DAG) の *de novo* 合成の亢進であり、産生された DAG は 11 種類ある PKC アイソフォームのうちの 9 種類の PKC を活性化する。糖尿病腎生検組織において、PKC- $\beta$  mRNA 発現は正常コントロール群に比較して、9.9 倍亢進していることが報告されている<sup>5)</sup>。1 型、2 型糖尿病で ACE 阻害薬、ARB により治療中の高度蛋白尿 (>300 mg/日) を呈する患者に対し、PKC- $\beta$  特異的阻害剤 ruboxistaurin (RBX : 32 mg/日) 治療 1 年後に、GFR 低下率と蛋白尿が軽減したことが報告されている<sup>6)</sup>。

## 4) 酸化ストレス

高血糖により亢進したポリオール経路、ヘキサミン経路、PKC 活性化、AGE の蓄積などは、NAD (P) H の

消費を介し、抗酸化作用を有するグルタチオン、リポ酸などの産生を阻害する。さらに、高血糖による解糖系の亢進とともにミトコンドリアから過剰産生されるスーパーオキシドは、poly ADP-ribose polymerase (PARP) 活性化を介し、解糖系酵素 glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase (GAPDH) を抑制し、これら側副経路を活性化させることが知られているが<sup>7)</sup>、抗酸化剤による糖尿病性腎症への治療効果は明らかとはなっていない。

## 5) AGEs の蓄積

糖尿病患者の血中糖化蛋白 (HbA<sub>1c</sub>, グリコアルブミン、フルクトサミン) が血糖コントロールの指標となることから、生体内で起こったメイラード反応は、非酵素的に蛋白質の糖化を引き起こす。AGEs は溶解性が減少し、蛋白分解的消化に対して強く、糖尿病性糸球体病変などに組織沈着する。一方、血清または血漿 AGE 濃度は、標的組織に沈着した AGEs とは関連性がなく、組織障害指標とはならない。AGEs は種々の炎症性サイトカインや ROS (活性酸素) 産生を引き起こすことから、AGE 阻害剤は、腎保護的に作用することが期待されており、顕性蛋白尿を呈する 690 名の 1 型糖尿病患者に対して、AGE 阻害剤 aminoguanidine 投与により、蛋白尿の減少と腎症進展抑制効果が報告されている<sup>8)</sup>。

## 6) Epigenetic mechanism

最近報告のあいつぐ大規模臨床試験の結果より、数年間の先行する血糖コントロールの影響が、おもに大血管症において 10 年後においても認められる現象 “metabolic memory”, “legacy effect” が再認識されている。UKPDS の blood pressure arm<sup>9)</sup>では、legacy effect は認められなかったことから、後述のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系などの血圧を介する系は legacy effect には関与せず、あくまでも高血糖による代謝異常が引き起こしていると考えられる。metabolic memory, legacy effect は数年という短期間の血糖コントロールによるものであるが、同じく短期間の代謝の影響が長期間つづく病態として、低出生体重児における出生後のインスリン抵抗性と肥満の問題がある。この病態

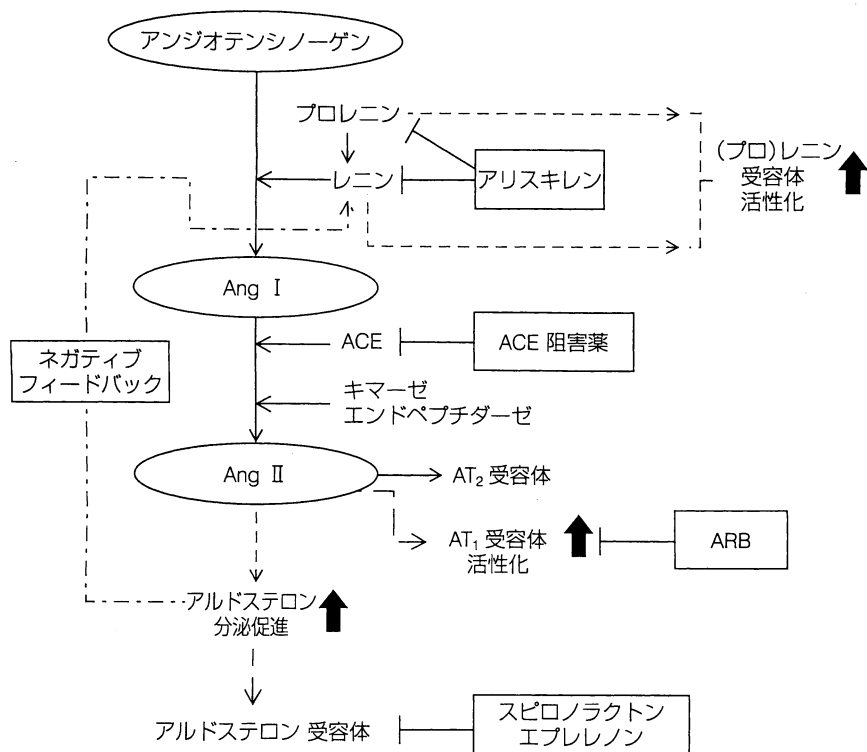


図 3. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系

の説明機序としてあげられているのが、同じく epigenetic modifications である。生体が高血糖という環境に対して適応を試みた結果、DNA 配列を変えることなく、遺伝子発現を変える epigenetic mechanisms として、① DNA メチル化、②ヒストン (Histone) アセチル化/脱アセチル化、③ヒストンメチル化、④ヒストンリン酸化、⑤ヒストン SUMO 化 (sumoylation)、⑥ヒストンユビキチン化 (ubiquitination)、⑦ヒストン ADP ribosylation、⑧microRNAs (miRs) があげられ、これらクロマチンに対する修飾は、おもに遺伝子の switch off に働く<sup>10)11)</sup>。血管内皮細胞において、高血糖が引き起こす細胞内代謝機能異常の説明機序として現在注目されている。

## 2. 糸球体高血圧

糸球体濾過能が低下すると、代償的に糸球体内圧や全身血圧を上げて濾過能を維持しようと糸球体高血圧が生じ、糸球体構成細胞である内皮細胞、メサンギウム細胞、上皮細胞に負荷がかかり、さらに糸球体障害が進行する。糖尿病は「低レニン低アルドステロン血症」を呈するこ

とが知られているが、障害を受けた腎組織においては、アンジオテンシン (Ang) II 産生が亢進し (図 3)、血管収縮による血圧上昇と、輸出細動脈収縮による糸球体高血圧を引き起こす。また、Ang II は、TGF- $\beta$  発現亢進など、免疫活性化、炎症促進作用により細胞障害性に作用するとともに、アルドステロン分泌を促進する。ACE 阻害薬や、ARB などの RA 系抑制薬による治療は、糖尿病患者のゴールドスタンダード治療であり、INNOVATION (Incipient to Overt : Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy), SMART (Shiga Microalbuminuria Reduction Trial), JAPAN-IDDM (Japanese trial of ACE inhibitors on renal protection against nephropathy in IDDMs) などの日本人におけるスタディで糖尿病性腎症に対する RA 系阻害のエビデンスは示されている。しかしながら、Ang II 産生の 30~40% はレニン依存性ではあるが、キマーゼなどによる ACE 非依存性であることから、これら RA 系抑制薬治療中 20~40% の患者で、アルドステロン・プレイクスルー<sup>12)</sup> が起こり、RA 系抑制薬の腎保護効果が期待できなくなる。また、アルドステロンには、電

解質，血圧に影響を与えずとも nongenomic effect として炎症や，線維化促進作用があることが知られており，アルドステロンの蛋白尿増強作用は，活性酸素種 (ROS) 誘導による上皮細胞 (podocyte) 障害であることが報告されている<sup>13)</sup>。さらに最近，少量 (25 mg/日) のアルドステロン拮抗薬スピロラクトンが，すでに最大用量の ACE 阻害薬 (リシノプリル 80 mg/日) で治療されている糖尿病患者において，降圧効果非依存的に尿蛋白排泄を抑制することが明らかとなっており<sup>14)</sup>，高カリウム血症に注意を要するが，糖尿病性腎症に対する抗アルドステロン治療効果が期待できる。

(プロ) レニン受容体は 2002 年に発見され，それを契機に RAA 系における病態関連因子としての (プロ) レニンが再注目されている<sup>15)</sup>。アンジオテンシノーゲンからペプチド分解し Ang I を生成するレニンの前駆物質プロレニンは，レニン濃度とは並行せず，循環血中の総レニン濃度の 90% 程度を占める。レニンの不活性型前駆物質であるにもかかわらず，レニンとプロレニンの共通受容体である (プロ) レニン受容体に結合し，Ang I 産生酵素活性と細胞内シグナル伝達系を誘導することが知られている。糖尿病性腎症においては，微量アルブミン尿を呈する前に血中プロレニン濃度の上昇がみられ，腎症発症との関連性が報告されている。直接的レニン阻害薬アリスキレンは，投与によりレニン濃度の上昇を認めるが，血漿レニン活性を十分に抑制し，(プロ) レニン受容体を介した Ang I 産生を阻害する。アリスキレンは，2 型糖尿病性腎症において亢進状態である RAA 系を上流において抑制し，尿中アルブミン/クレアチニン比を低下させ，腎保護作用を有することが AVOID 試験 (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) によって明らかとされた<sup>16)</sup>。

## おわりに

糖尿病性腎症における metabolic memory の病態的意義については今後の検討を必要とするが，EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)/DCCT, UKPDS80 で認められた metabolic memory という現象の存在は，ACCORD の背景にみられる，糖尿病性血管障害における “point of no return” という critical point の存在を示唆している。一方，それは，remission, regression が可能な時期に適切な集約的治療をおこなうことの重要性を意味する。2 型糖尿病患者における 50% 弱に及ぶ高い未受診率に対する早急な医療対策の必要性を，DNA，ヒストンレベルの分子生物学的研究と，大規模臨床研究の結果が示しているといえる。



## 文 献

- 1) 猪股茂樹ほか：糖尿病性腎症の新しい早期診断基準。糖尿病 48 : 757, 2005
- 2) Ismail-Beigi F *et al* : *Lancet* 376 : 419, 2010
- 3) Haneda M *et al* : *J Am Soc Nephrol* 14 : 1374, 2003
- 4) Daniels MC *et al* : *Am J Med Sci* 319 : 138, 2000
- 5) Langham RG *et al* : *Diabetologia* 51 : 668, 2008
- 6) Tuttle KR *et al* : *Diabetes Care* 28 : 2686, 2005
- 7) Brownlee M : *Diabetes* 54 : 1615, 2005
- 8) Bolton WK *et al* : *Am J Nephrol* 24 : 32, 2004
- 9) Holman RR *et al* : *N Engl J Med* 359 : 1565, 2008
- 10) Tonna S *et al* : *Nat Rev Nephrol* 6 : 332, 2010
- 11) Dwivedi RS *et al* : *Kidney Int*, 2010 (Epub ahead of print)
- 12) Bomback AS *et al* : *Nat Clin Pract Nephrol* 3 : 486, 2007
- 13) Nagase M *et al* : *Clin Exp Nephrol* 12 : 233, 2008
- 14) Mehdi UF *et al* : *J Am Soc Nephrol* 20 : 2641, 2009
- 15) Nguyen G : *Ann Med* 42 : 13, 2010
- 16) Parving HH *et al* : *N Engl J Med* 358 : 2433, 2008