

# II-6

特集 心腎連鎖の克服を目指した糖尿病腎症の治療

## II. 心腎連関と各因子・疾患のかかわり

# 炎症と酸化ストレス・CKD・心疾患

上田浩平<sup>1)</sup>，長瀬美樹<sup>2)</sup>

1) 東京大学大学院 医学系研究科 腎臓・内分泌内科学教室 慢性腎臓病学講座  
2) 東京大学大学院 医学系研究科 腎臓・内分泌内科学教室 慢性腎臓病学講座 特任准教授

日本人の糖尿病患者数は依然として増加の一途を辿っている。DPP-4やインクレチン系を標的とした新規治療薬が登場するなど、糖尿病の治療概念の進歩と治療応用の実践にはめざましいものがある。一方で、糖尿病患者の高齢化とそれに伴う合併症管理の重要性が高まっている。とくに生命予後に強く相関すると考えられる心腎血管合併症、たとえば糖尿病腎症進行の抑制は、血液透析などの腎代替療法を要する末期腎不全の減少に直結し、糖尿病患者の予後改善にとどまらず、医療コストの改善にも寄与すると考えられる。それら心腎血管合併症の病態には慢性炎症や酸化ストレス(ROS)が関与していることを示唆する知見が蓄積されるなか、昨年については、2型糖尿病腎症のGFR低下抑制に対する抗酸化薬の有効性が示唆される2重盲検無作為割付第II相臨床試験(BEAM試験)の結果が報告された。

本章では、慢性炎症や酸化ストレスによる慢性腎臓病(CKD)・心疾患の病態機序と新規治療の展望に関して概説する。

ある状況で炎症性サイトカインが産生されてしまえば標的臓器と種々の免疫細胞による一連の過程が進行してしまい、マクロファージが臓器に浸潤して線維化を促進したり、異物に感していない細胞がアポトーシスを起こすなど、組織・細胞障害性を発揮してしまう。たとえば炎症性サイトカインのひとつである tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )は、メタボリックシンドロームの内臓脂肪細胞からも分泌される(図1)。それを受容した細胞内で活性化物質として有名なNF- $\kappa$ Bは炎症に関連するシグナル伝達物質として重要な役割を果たすが、NF- $\kappa$ Bは酸化ストレスによっても活性化され、IRS-1のリン酸化およびphosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)の活性化を介してインスリン抵抗性を惹起する<sup>1)</sup>、また、メタボリックシンドロームにおいては、内臓脂肪や心・腎・血管などの標的

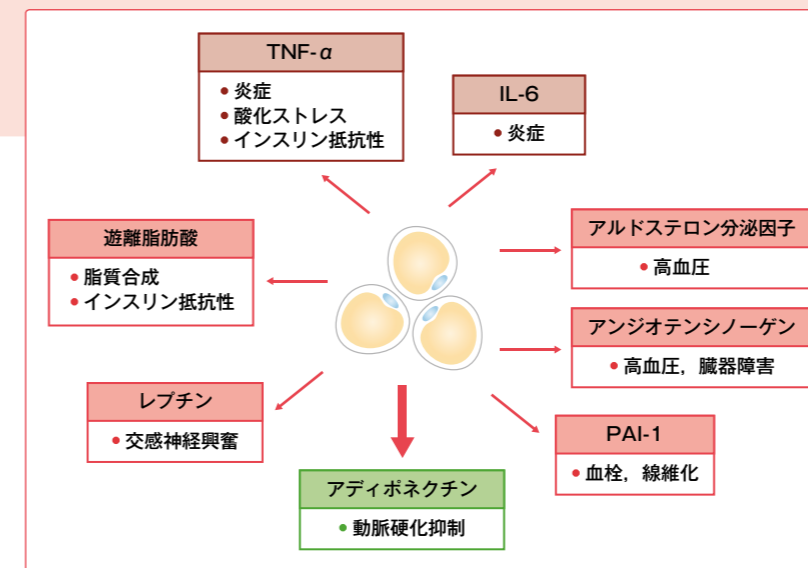


図1 内臓脂肪で生成されるアディポカイン(筆者ら)

TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$  , IL-6 : interleukin-6, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1

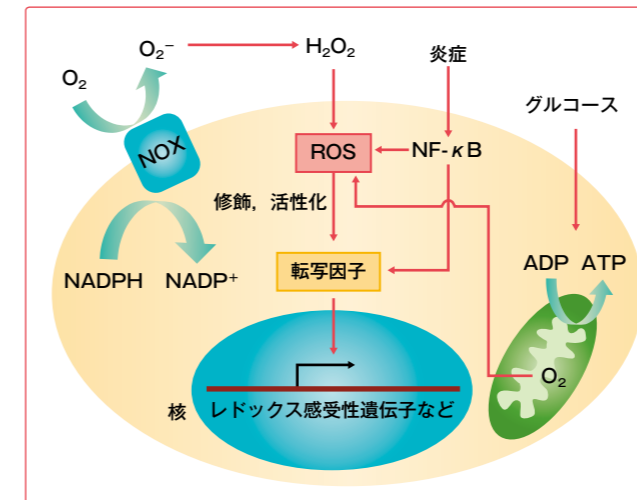


図2 主要な酸化ストレス生成の場とシグナル伝達(文献3, 4)

酸化ストレス(ROS)は細胞傷害性を持つだけでなく、核内へのシグナル伝達も担う。たとえばミトコンドリアや細胞質の酸化還元状態(レドックス)に応じて、ROSを打ち消す役割を果たす遺伝子などの発現を上昇させる。

臓器、血中でROSが増大していることが示されており<sup>2)</sup>、「酸化ストレス-炎症」の関連が示唆される。この関連はさらにメタボリックシンドローム、糖尿病などの病態を進行させ、その心・腎・血管合併症の発症・進展に関与することが確実視されている。

本稿では、炎症と酸化ストレスの発生機序について、その連関も含めて概説しながら、糖尿病合併症の発症・進展への寄与に関する知見を紹介する。そして最後に、昨年報告された糖尿病腎症に対する抗酸化薬である

bardoxolone methylの有効性を検討したBEAM試験の結果を通して、糖尿病合併症において酸化ストレスを治療対象とすることの可能性について述べたい。

## 酸化ストレスの発生機序と炎症とのかかわり

そもそも「酸化ストレス」とは、酸素分子に由来する化学反応性に富む酸素種の総称で、具体的にはスーパーオキシド( $O_2^-$ )、過酸化水素( $H_2O_2$ )、ヒドロキシラジカル( $\cdot OH$ )、一重項酸素( $^1O_2$ )、次亜塩素酸( $HOCl$ )などがこれにあたる。細胞内酸化ストレス生成系の主要な機序としては、ミトコンドリア電子伝達系における電子の漏出と、膜貫通型酵素NADPH oxidaseファミリー分子の活性化による生成が挙げられる(図2)。前者は電子伝達系によるATP産生において避けられない副産物であること、後者は恒常的にもしくは条件によって活性化される積極的な酸化ストレス生成機構であることを強調したい。

### ミトコンドリア電子伝達系

ミトコンドリア電子伝達系においては、ミトコンドリア内膜の複合体Iや複合体IIIから漏出した電子と細胞内の酸素分子から $O_2^-$ が生成される<sup>3, 4)</sup>。 $O_2^-$ はミトコンドリアの