

II-1

特集 糖尿病合併症の成因と薬物療法

II. 合併症の成因を標的とした薬物療法の開発

PKCの活性化とその阻害薬

北田宗弘¹⁾, 古家大祐²⁾

1) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学
2) 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 教授

慢性的に持続する高血糖が糖尿病性血管合併症（とくに細小血管合併症）の成因として重要であることは、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Kumamoto Study, ADVANCEなどの臨床研究において明らかにされている。すなわち、長期にわたる厳格な血糖管理が糖尿病性血管合併症の発症・進展抑制のために必要である。しかし、臨床場において、厳格に血糖管理することがきわめて困難であることも事実であろう。したがって、高血糖からどのようなメカニズムによって血管の機能異常および組織学的変異が生じるのかを明らかにしていくことが、抜本的な合併症に対する治療法の開発につながる。

本稿では、糖尿病性血管合併症の発症・進展におけるメカニズムとしてのPKC活性化の意義とPKC阻害薬による治療の展望を中心に解説する。

PKCの種類

プロテインキナーゼC (PKC) は、セリン/スレオニンキナーゼであるが、その活性化は、細胞内情報伝達系として細胞外基質蛋白の遺伝子発現・細胞の分化/増殖、そしてイオンチャネルの活性といった血管機能に深く関与している。PKCは、その構造と活性化機構によって在来型 (conventional), 新型 (novel), 非典型 (atypical) の3型に大別される¹⁾ (図1)。

●在来型 ($\alpha, \beta 1, \beta 2, \gamma$)

Caイオンやジアシルグリセロール (diacylglycerol; DAG) のセカンドメッセンジャーによって活性化される。

●新型 ($\delta, \varepsilon, \eta, \theta$)

DAGによる活性を受けるが、C2 likeドメインはCaイオンを結合しない。

●非典型 ($\zeta, \lambda / \tau$)

C1ドメインをひとつ持つが、DAGは結合しない。

糖尿病/高血糖による血管組織におけるPKC活性化とその活性化機序

de novo DAG産生

通常、DAGは、ホスホリパーゼC (phospholipase C; PLC) あるいは、ホスホリパーゼD (phospholipase C; PLD) が膜分画リン脂質を分解することによって生成される。一方、高血糖状態では、細胞内に過剰に流入したグルコースからde novoのDAG合成が亢進し、PKCが活性化される。すなわち、細胞内へ流入したグルコースは、グリセルアルデヒド-3-リン酸を経て、ジヒドロキシアセトンリン酸へ代謝される。さらに、ジヒドロキシアセトンリン酸から、 α -グリセロールリン酸が合

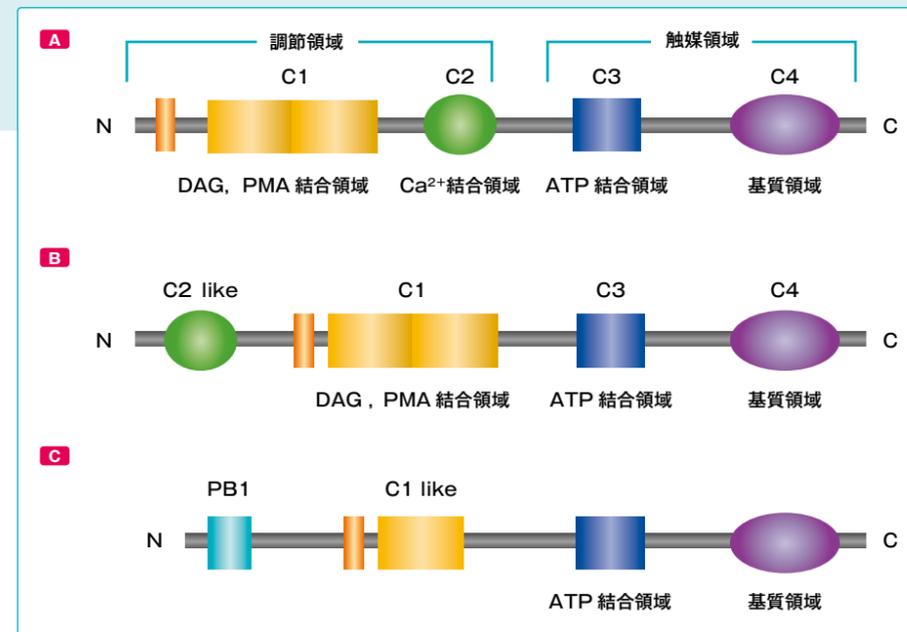


図1 PKCの構造
A: 在来型 ($\alpha, \beta 1, \beta 2, \gamma$) / B: 新型 ($\delta, \varepsilon, \eta, \theta$) / C: 非典型 ($\zeta, \lambda / \tau$)

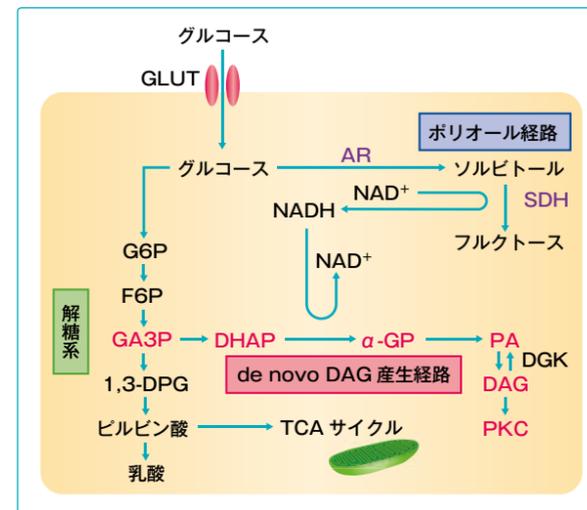


図2 高血糖によるPKCの活性化機構
G6P: glucose-6-phosphate, F6P: fructose-6-phosphate, GA3P: glyceraldehyde-3-phosphate, DHAP: dihydroxyacetone phosphate, α -GP: glycerol-phosphate, PA: phosphatidic acid, DAG: diacylglycerol, DGK: diacylglycerol kinase, AR: aldose reductase, SDH: sorbitol dehydrogenase

成され、DAGが産生される。糖尿病状態では、de novo DAG合成が亢進している²⁾。また、ポリオール経路の亢進によるNADH/NAD⁺比の上昇も、ジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) から α -グリセロールリン酸 (α -GP) への合成亢進を介してDAG過剰産生をもたらし、PKCの活性化に関与している (図2)。

過剰なDAGの蓄積は、糖尿病モデル動物の網膜・腎糸球体・心臓・大動脈あるいは、高グルコース濃度下での培養細胞 (血管内皮細胞・網膜血管周皮細胞・メサンギウム細胞・血管平滑筋細胞など) において示されている。過剰に産生されたDAGは、PKCのDAG調節領域に結合してPKCを活性化する。PKCアイソフォームのなかで高血糖により特異的に活性化される主なアイソフォームとしては、動物種と報告によって違いはあるものの、大動脈では $\beta 2$ が、心臓では α 、 $\beta 2$ が、網膜では α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 δ 、 ε が、腎糸球体では α 、 $\beta 1$ 、 δ 、 ε であるとされている^{2,3)}。

DAG以外によるPKCの活性化機序

PKCの活性化には、DAGの増加を介した機序の他、酸化ストレス・アンジオテンシンII・PDGF・VEGFなどによっても引き起こされることが報告されている^{1,4)}。