

6

特集 糖尿病性腎症 — 成因解明と寛解をめざした治療戦略 —

転写因子と糖尿病性腎症

牧野雄一¹⁾, 羽田勝計²⁾

1) 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 講師

2) 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授

糖尿病における腎障害の成因として高血糖が重要であることは、複数の大規模臨床研究の結果より明らかにされた。したがって、腎組織において、高血糖により惹起される細胞代謝・機能異常のメカニズムを解明することは糖尿病性腎障害の克服の突破口となる可能性を秘める。病理学的には、糖尿病性細血管症のひとつであり、糸球体における細胞外基質産生の増加とメサンギウム領域の拡大を特徴とする。さらに、動脈硬化性病変、尿管基底膜の肥厚、間質の線維化/拡大など腎組織に広く多彩な病変が認められる。成因として、長期間持続する高血糖により惹起されるポリオール経路の活性化、ヘキサミン経路の亢進、活性酸素種産生の増加、終末糖化産物(AGEs)の蓄積、PKCの活性化、レニン-アンジオテンシン(RA)系の活性化、TGF- β シグナルの活性化などの生化学的異常に加え、腎血行動態の変化、遺伝的背景などが密接にかかわることが知られている¹⁾([図1](#))。本稿では、これら糖尿病における細胞内代謝異常が、どのような核内装置を介して遺伝情報発現を制御し、腎組織障害にかかわるかに焦点を当て、筆者らの知見を交えて概説したい。

Smad

Smadは、TGF- β スーパーファミリーによる細胞内シグナルの伝達を担う転写因子であり、ほ乳類では8種類のSmadが知られている。TGF- β が細胞表面のTGF- β 受容体II(T β RII)に結合すると、TGF- β /T β RII複合体はT β RIと会合してT β RIを活性化する。活性化されたT β RIは、R-Smadと呼ばれるSmad2, Smad3をリン

酸化する。リン酸化されたR-Smadは、Co-SmadであるSmad4とヘテロ多量体を形成して核内に移行し、標的遺伝子の転写を活性化する。I-Smadと呼ばれるSmad6およびSmad7は、R-Smad/Co-Smad複合体(Smad2/Smad4, Smad3/Smad4)の核移行を阻害し、TGF- β /Smadシグナルの抑制的調節因子として働く²⁾([図2](#))。

TGF- β は高グルコースにより誘導され、細胞外マトリックス産生、線維化を促進することから、糖尿病性腎障害の病理学的変化の成立にかかわる主要なサイトカインと考えられており、これまでにヒト糖尿病腎組織、モ

略語解説

PKC: protein kinase C / R-Smad: receptor-regulated Smad / Co-Smad: common partner Smad / I-Smad: Inhibitory Smad / PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1 / TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase / CTGF: connective tissue growth factor / MAPK: mitogen activated protein kinase / JNK: Jun terminal kinase / CAMK: calmodulin-dependent protein kinase / ERK: extracellular signal-related kinase / SIRT1: silent information regulator 2 homolog 1 / STZ: streptozotocin / CREB: cAMP-response element binding protein / CRE: cAMP-response element / b-Zip: basic leucine zipper / ATF: activation transcription factor / PKA: protein kinase A / PKB: protein kinase B / PKC: protein kinase C / CK: casein kinase / Msk1: mitogen/stress-activated kinase1 / USF2: upstream stimulatory factor2 / TSP-1: thrombospondin 1 / VEGF: vascular endothelial growth factor / HGF: hepatocyte growth factor / SnoN: sloan-kettering institute proto-oncogene-related novel gene, non-alu-containing / AP-1: activator protein 1 / GLUT-1: glucose transporter-1 / HVJ: hemagglutinating virus of Japan / NFkB: nuclear factor kappa-B / RAGE: receptor for AGE / PPARs: peroxisome proliferators-activated receptors / TZDs: thiazolidinediones / FXR: farnesoid X receptor / STAT: signal transducer and activator of transcription / JAKs: janus kinases / SREBP: sterol regulatory element-binding protein / bHLH: basic helix-loop-helix / Sp1: specificity protein 1 / HVJ: hemagglutinating virus of Japan / HIF-1: hypoxia-inducible factor-1 / LXR: liver X receptor / ChREBP: carbohydrate response element binding protein

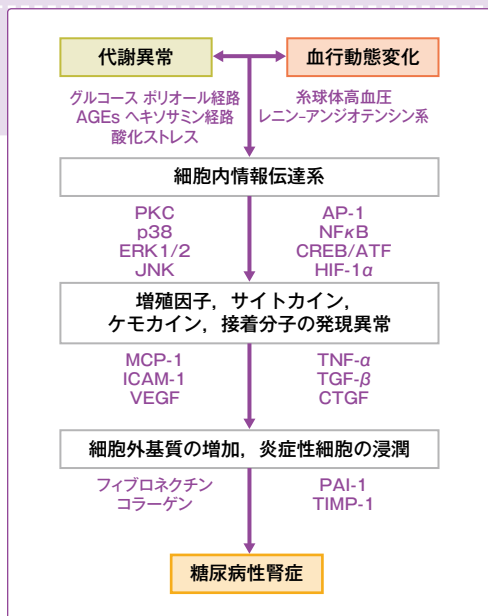


図1 糖尿病性腎症の成因

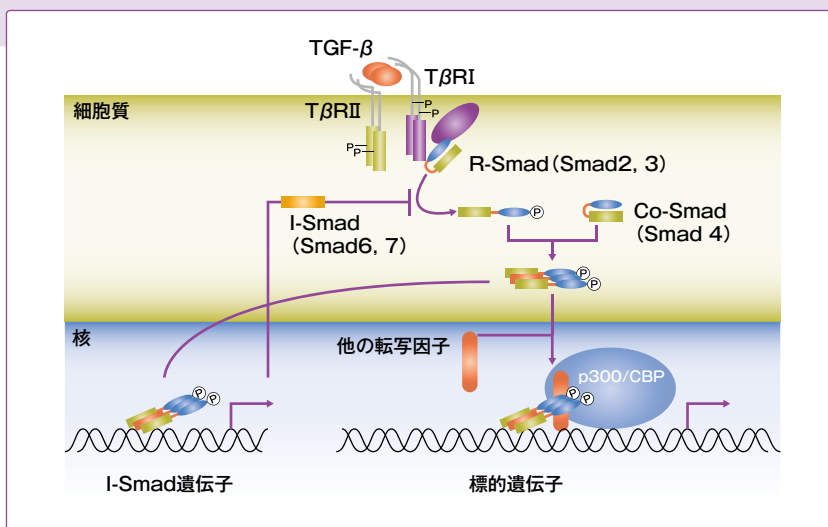


図2 Smadを介したTGF-βシグナルの伝達機構(文献2引用改変)

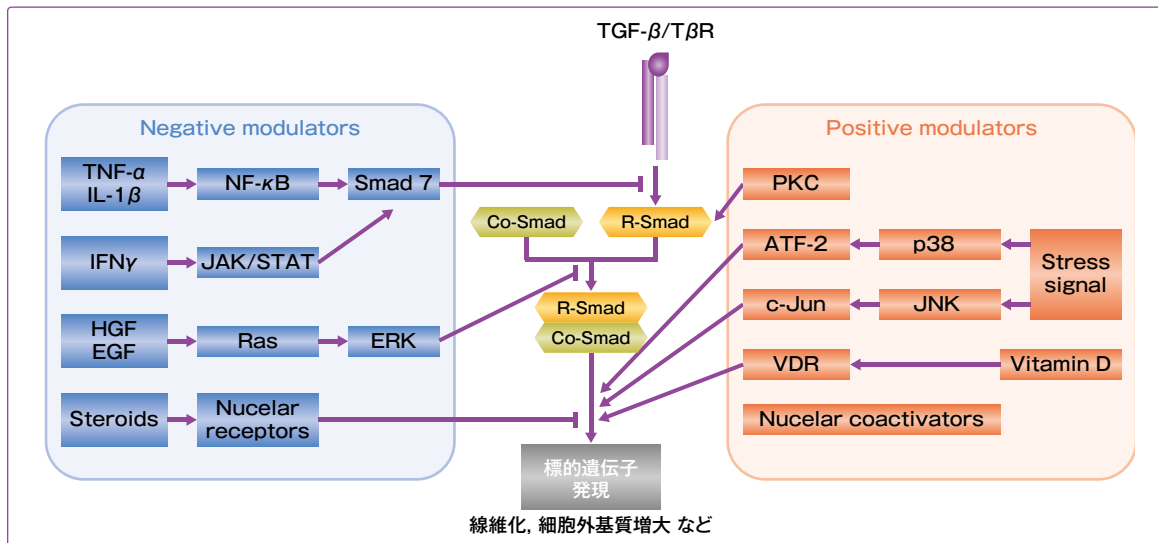


図3 Smadを介したシグナルのクロストーク(文献2より引用改変)

デル動物腎組織でのTGF-βを介したシグナル伝達系の異常を示唆する研究成果が多数蓄積されている。TGF-βは、コラーゲン I, III, IV, フィブロネクチン, osteopontin などの遺伝子発現を誘導する一方、PAI-1, TIMPをはじめとする基質分解酵素阻害分子の発現を増強させ、細胞外基質の蓄積を亢進する。また、CTGFを転写レベルで誘導し、腎間質の線維化を促進する可能性が示されている³⁾。Smad2, Smad3は、エフェクターとしてこれらの遺伝子転写制御にかかわるが、Smad2はDNA結合能を示さないことが知られており、Smad3が遺伝子転写調節に重要な働きをしていると考えられている。一方、Smadは、標

的遺伝子への直接結合に加えて、種々の転写因子、転写共役因子との相互作用によっても遺伝子発現を調節する。メサンギウム細胞の増殖抑制/肥大にはTGF-βによるp21^{Cip1}の誘導が密接にかかわることが報告されているが、p21^{Cip1}遺伝子プロモーターにおいてSmad3/Smad4複合体が、転写因子FoxOと相互作用することが示されている⁴⁾。さらに、Smadは、p38/MAPK, c-JNK, CAMK II, ERK 1/2など、TGF-β以外の細胞内外の刺激によっても制御されることが示されており、細胞内情報のインテグレーターとしての側面を有することも示されている⁵⁾(**図3**)。アンジオテンシンII (Ang II)やAGEsが、ERK1/2あるい