

II-2

特集 糖尿病と大血管障害

II. 診断

高血糖と酸化ストレスマーカー

芳野 原

東邦大学 医療センター 大森病院 糖尿病代謝内分泌科 教授

糖尿病症例は、非糖尿病症例に比べて動脈硬化の進展が早く、その原因としては持続する高血糖のみならず、頻繁に合併する脂質異常が重要と考えられている。とくに最近では、高血糖が酸化ストレスを誘発し、それによって産生される酸化LDLが動脈硬化進展の主犯格とされている。すでに糖尿病では、酸化ストレスと動脈硬化進展との関係については数多く報告されており、また日常臨床上、ヒトにおいて最も一般的な酸化ストレスの発生源は、喫煙と高血糖とされている。そして酸化ストレスの亢進は当然、酸化LDLの増加によりマクロファージの泡沫化を引き起こし、糖尿病における動脈硬化進展に結びつくものと想定される。本稿では、最近臨床応用可能となったいくつかの酸化ストレスマーカーを紹介し、高血糖に伴う酸化ストレスの亢進、それに伴う血管障害、そしてその治療の展望について触れたい。

酸化ストレスとは

酸化ストレスとは、“生体内で生成される活性酸素群の組織酸化損傷力と生体内の抗酸化（酸化消去）システムのキャパシティの差”と定義されている。したがって、生体内で抗酸化システムで消去しきれない酸化ストレスが生じると、蛋白や脂質などを変性させ、結果的に多くの組織に損傷を与える。実際には、悪性新生物、動脈硬化、高血圧、糖尿病などが、活性酸素群やそれに由来するフリーラジカルによる酸化ストレスが原因で起こることがわかってきている。

約35億年前、地球上にまず登場した生物は、嫌気性細菌類であったとされている。その後、光合成が可能な植物が海中に出現し、水からさかんに酸素分子が作られ、大気中に放出されるようになった。当然この酸素分子は、嫌気性の生物にとって毒性を持ったものとなる。そして約

20億年前には、この酸素分子に対応して“酸素呼吸”可能な生命が誕生し、最終的にはヒトにまで進化したわけである。なぜ、酸素を利用する生命が生まれて発展したのか。その答えは、酸素を利用すると、はるかにエネルギー生産効率がよいためである。生物のエネルギーはATP（アデノシン三リン酸）であり、たとえばグルコースからATPを生産するとき、酸素を利用したほうが、利用しない嫌気性醗酵よりもはるかに多くのATPが生産できる。

ヒトは、その生存のために酸素を利用しはじめた過程で、すでにさまざまな酸化ストレスに対する防御機構を構築し、高等動物への進化とともに活性酸素消去系の機能を高めていった。ヒトは1日に2500リットル以上もの空気を吸い、そこで取り込まれた酸素のうち数%が活性酸素へ変化するといわれている。そこで、生存のためには生体内に強力な酸化ストレス消去システムが必要となる。しかし、その抗酸化システムで消去しきれない酸化ストレスは、蛋白や脂質などを変性させ、臓器損傷、とくに動脈硬化を引き起こすこととなる。

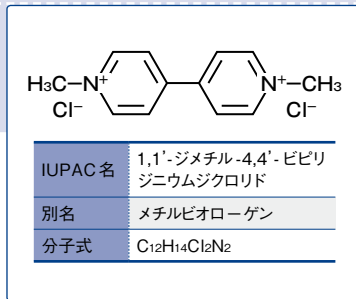


図1 酸化ストレスによる臓器損傷の代表であるパラコートの構造式

パラコートは、細胞内に入るとNADPHなどから電子を奪ってラジカルを生成する。このラジカルが酸化されて元に戻る際に活性酸素が生じ、細胞内の蛋白質やDNAを破壊する。本薬剤は、触媒的に何度も連鎖反的にラジカルを生成できるため、肺線維症が不可逆的に進行する。パラコート中毒は、私たちに生体における酸化ストレスの怖さを教えてくれる。

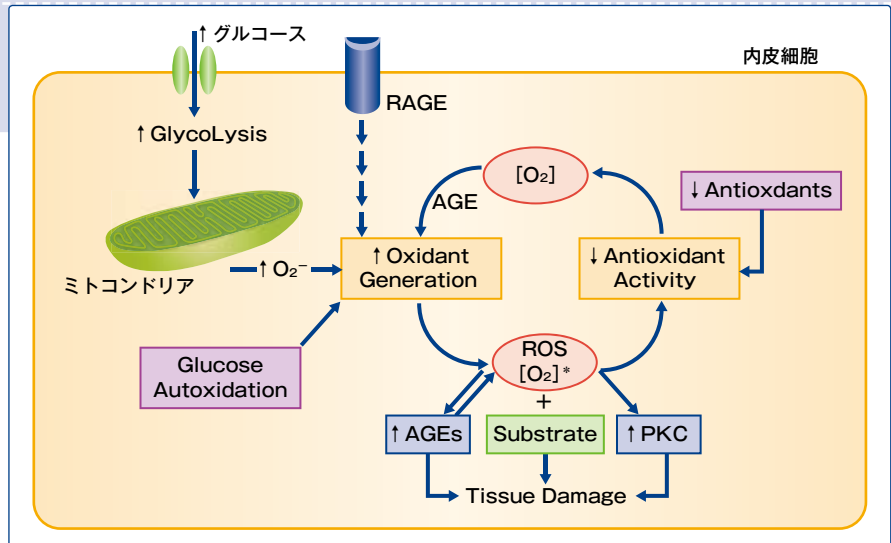


図2 内皮細胞における高血糖状態、AGEおよびRAGE (receptor for AGE)と酸化ストレスとの関係(文献3)

高血糖状態では、ミトコンドリアの電子伝達系において電位差が生じ、細胞内反応系のO₂ (ROS) が産生される。またcell-free系で、金属イオン触媒によるfree glucoseの自動酸化も認められており、このメカニズムでO₂⁻、そしてH₂O₂が生じる。図に示すように、AGEはROSを生じる方向に作用する。このように高血糖による酸化ストレスと同じように、高血糖によって生じるAGE、およびPKCの活性化との間には密接な関係があり、このことが高血糖における血管障害をもたらすと考えられる。

酸化ストレスによる臓器損傷

日常臨床では、農薬であるパラコートの中毒が、酸化ストレスによる臓器損傷の最も典型的な例であろう。パラコートは細胞内に入ると、NADPHなどから電子を奪ってラジカルを生成する(図1)。このラジカルが酸化されて元に戻る際に活性酸素が生じ、細胞内の蛋白質やDNAを破壊する。ヒトが大量服用したときは、呼吸循環の不全によるショック状態に陥る。初期症状としては、嘔吐や喉の痛み、ショックがみられ、その後、肝腎機能障害を経て、特徴的なパラコート肺をきたす。すなわち、本薬剤は触媒的に何度も連鎖反的にラジカルを生成できるため、肺線維症が不可逆的に進行するのである。神経系統は正常に保たれるため、パラコート中毒者は一度救命された場合、1週間前後ははっきりした意識を保ったまま苦しんで死に至ることが多い。なお、酸素吸入はラジカル生成を助長するため、急性期にはむしろ行ってはならないとされる。このようにパラコート中毒は、私たちに生体における酸化ストレスの怖さを教えてくれる。

糖尿病と酸化ストレス

金属イオンの存在下でLDL粒子をインキュベーションすると、高濃度のグルコースがLDL粒子の酸化を促すことはよく知られている。そしてこの反応は、糖化の最終産物であるadvanced glycation end product (AGE)の出現をもたらす。実際、2型糖尿病患者から採取したLDL粒子は、銅イオンの存在下で、正常人から採取したLDLよりも酸化を受けやすい¹⁾。さらに、コントロール不良の2型糖尿病患者から採取した血清は、抗酸化作用が減弱している²⁾。そして酸化LDLの出現が不安定プラークの形成に深く関与していることはよく知られている。

一方、高血糖状態では、ミトコンドリアの電子伝達系において電位差が生じ、細胞内反応系のO₂ (reactive oxygen species; ROS) が産生される。またcell-free系で金属イオン触媒によるfree glucoseの自動酸化も認められており、このメカニズムでO₂⁻そしてH₂O₂が生じる。

図2に示すように、AGEはROSを生じる方向に作用する。このように高血糖による酸化ストレスと同じく、高血糖によって生じるAGEおよびPKCの活性化との間にも密接