

AMCoR

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

日本医師会雑誌（2003.10）130巻8号:S63.

【糖尿病診療マニュアル】
基礎から臨床のトピックス
解明進む糖尿病合併症の原因

羽田勝計

解明進む糖尿病合併症の原因

糖尿病血管合併症の原因が高血糖の持続であることはこれまでの多くの臨床研究から明らかであり、高血糖に起因する異常が合併症の成因として重要であると考えられる。糖尿病で上昇した細胞外ブドウ糖は合併症の生じる細胞に取り込まれ、主に解糖系・クエン酸回路で代謝される。しかし、取り込まれるブドウ糖が多いと、解糖系の側副路でも代謝され、その結果種々の生化学的異常が生じると考えられている。すなわち、①ポリオール経路の亢進、②ジアシルグリセロール (DAG) 産生増加とプロテインキナーゼC (PKC) 活性化、③ヘキソサミン経路の亢進、④酸化ストレス、⑤終末糖化産物 (AGEs) の蓄積、などの生化学的異常が、それぞれ単独、あるいは相互に作用し機能的および組織学的異常を惹起すると考えられている。この中で、現在 PKC 活性化が注目されている。

PKC は、カルシウムおよびリン脂質の代謝産物である DAG により活性化されるセリン/スレオニンキナーゼであり、種々のサイトカイン、増殖因子、および血管作動性物質

等の刺激による細胞内シグナル伝達系において重要な役割を果たしている。糖尿病状態では、細胞内に流入した過剰なブドウ糖から de novo に DAG が合成され PKC が活性化される。実際、糖尿病実験動物より単離した血管組織 (網膜、心臓、大動脈、腎糸球体) および高ブドウ糖条件における培養血管構成細胞 (内皮細胞、平滑筋細胞、メサンギウム細胞) において、DAG 含量の増加と PKC 活性化が生じていることが報告されている。PKC には少なくとも 12 種類のアイソフォームが存在しているが、最近 β アイソフォームが注目されている。現在、この PKC β の活性化が、図 1 に示すように、種々のサイトカインや成長因子を介して、各種糖尿病合併症の発症に関連していることが示されている。

PKC β に特異性が高く、経口投与可能な PKC 阻害薬が開発され、その有効性が糖尿病動物で検証された。その結果、糖尿病動物の網膜症、腎症、神経障害に対し、PKC β 阻害薬が有効であることが示された。これらの結果を基に、現在欧米で PKC β 阻害薬の臨床治験が行われており、その成果が期待される。(羽田勝計)

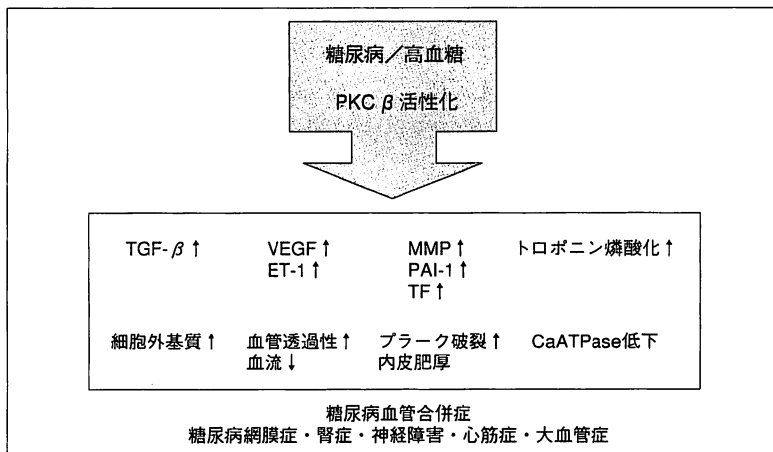


図 1 PKC β 活性化による糖尿病血管合併症の発症・進展の分子機構