

特集：糖尿病性腎症の成因と病態—新たな展開

# Microinflammation の役割

小川大輔\*<sup>1</sup> 四方賢一\*<sup>2</sup>

## はじめに

糖尿病は慢性高血糖を主徴とする疾患であり、その発症にはインスリン抵抗性とインスリン分泌不全がかかわっている。またインスリン抵抗性の基盤病態として、肥満やメタボリック症候群が重要であることが明らかにされている。高血糖や随伴する代謝異常の持続により糖尿病に特有の細小血管障害や大血管障害が引き起こされるが、糖尿病性腎症は細小血管障害の一つであり、血糖のみならず血圧や脂質もその進展にかかわることが知られている(図1)。

近年、動脈硬化の成因に炎症が関与することが提唱されてきた<sup>1)</sup>。また、最近では内臓肥満に伴うインスリン抵抗性にも、内臓脂肪組織における炎症が関与することが明らかにされた<sup>2)</sup>。ここでの“炎症”とは、発熱、発赤、腫脹、

疼痛などを伴う古典的な炎症の概念とは異なり、高感度測定キットで検出されるCRP(高感度CRP)や炎症性サイトカインの軽度の上昇によって特徴づけられる血管を首座とする軽微な慢性炎症(microinflammation)であり、内皮細胞障害を基本病態とする。糖尿病性腎症と動脈硬化やメタボリック症候群を比較すると、病変の首座となる血管の大きさや構造は大きく異なるものの、局所における接着分子・ケモカインの発現やマクロファージの浸潤など共通した特徴も多く認められ、microinflammationは糖尿病における大血管障害と細小血管障害に共通したメカニズムであると言えよう。最近、アルブミン尿の存在が冠動脈疾患の危険因子であることが明らかになり“心腎連関”の概念が注目されているが<sup>3)</sup>、これも、腎障害と動脈硬化の間に内皮細胞障害という共通の病態が存在することを示唆している(図1)。

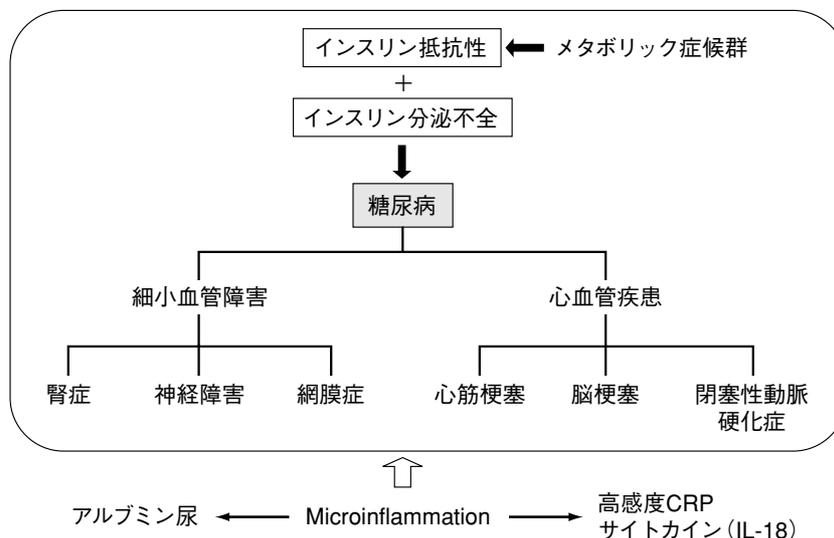


図1 メタボリック症候群と2型糖尿病における microinflammation の関与

*Microinflammation in diabetic nephropathy*

\*1 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科糖尿病性腎症治療学

\*2 岡山大学病院新医療研究開発センター

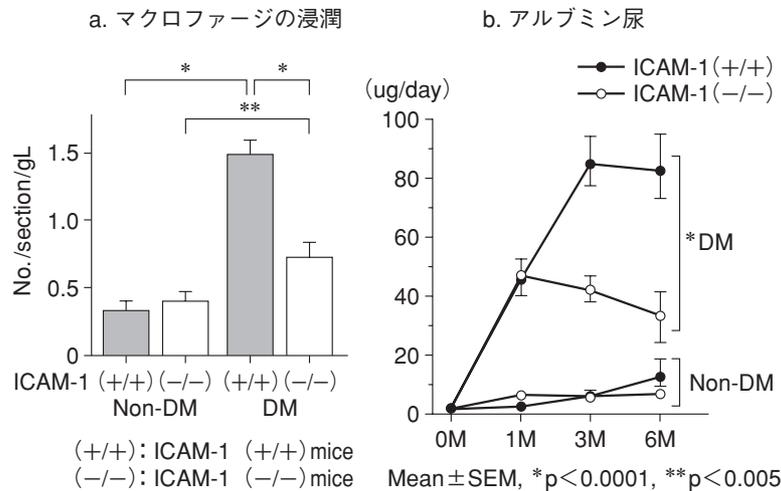


図 2 ICAM-1 ノックアウトマウスにおける糖尿病性腎症の変化  
 ストレプトゾトシンで糖尿病を発症させた ICAM-1 ノックアウトマウス (ICAM-1<sup>-/-</sup>)では、糖尿病 wild type マウス(ICAM-1<sup>+/+</sup>)に比較して、腎組織へのマクロファージの浸潤とアルブミン尿が抑制されている。  
 (文献 6 より引用, 改変)

## 糖尿病性腎症の成因における microinflammation の関与

糖尿病性腎症の成因において最も上流に位置するのが高血糖であるが、高血糖から腎障害に至る過程には酸化ストレス, advanced glycation endproducts (AGEs), 糸球体過剰濾過に伴う shear stress (ずり応力), ポリオール代謝異常, レニン・アンジオテンシン系の活性化など, さまざまなメカニズムが関与している。一方, 糖尿病性腎症の腎組織にはマクロファージを主体とする炎症細胞浸潤が認められ, 細胞接着分子, ケモカインの発現と炎症性サイトカインの増加など, 炎症と共通した特徴が認められる<sup>4,5)</sup>。このためわれわれは, これまでマクロファージを中心とした炎症が糖尿病性腎症の成因に関与することを提唱し研究を進めてきた。

糖尿病患者の腎組織では, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)の発現やマクロファージの浸潤が増加していることが知られている<sup>5)</sup>。われわれは, 糖尿病性腎症の成因におけるマクロファージの役割を明らかにするために, ICAM-1 ノックアウトマウスにストレプトゾトシンを投与して糖尿病を誘発し, 6 カ月間観察して糖尿病性腎症の変化を検討した<sup>6)</sup>。その結果, 野生型の糖尿病マウスでは糖尿病誘発後 1 カ月よりアルブミン尿の増加が認められ, 3 カ月, 6 カ月後にはさらに増加した。一方, ICAM-1 ノックアウトマウスでは 1 カ月後のアルブミン尿は野生型と同様に増加したが, その後のアルブミン尿の増加が抑制さ

れていた(図 2)。また, 腎組織ではマクロファージの浸潤が抑制されるとともに, 糸球体肥大, メサンギウム基質の増加が抑制され, 腎臓における transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )やIV型コラーゲンの発現も低下していた<sup>6)</sup>。その後, Chow らは db/db マウスに ICAM-1 ノックアウトマウスをかけた実験系を用いて, 2 型糖尿病モデルにおいても同様の結果が得られることを示した<sup>7)</sup>。これらの結果より, マクロファージを中心とする炎症は, 糖尿病性腎症の進展因子として重要な役割を果たしていると考えられる。

心腎連関のメカニズムには複数の要因が関与していると思われるが, そのなかでも酸化ストレスや内皮細胞障害に基づく血管の炎症が重要な位置を占めていると考えられる。高感度 CRP の高値は冠動脈疾患のリスクファクターであることはよく知られているが, 活性化された単球・マクロファージから分泌される炎症性サイトカインの一つである interleukin-18 (IL-18)が冠動脈イベントの予知因子として注目されている<sup>8)</sup>。われわれは, 2 型糖尿病患者の血中 IL-18 値が, 動脈硬化の指標である IMT および baPWV のみならずアルブミン尿と正の相関を示し, IL-18 が冠動脈疾患のみならず腎症の進展予知因子となることを報告した<sup>9)</sup>(図 3)。また Araki らも, IL-18 が糖尿病性腎症発症の予知因子となることを報告している<sup>10)</sup>。これらの研究の結果より, 糖尿病における腎障害と動脈硬化の間には, 内皮細胞障害とマクロファージを中心とした炎症メカニズムが共通の基盤病態として存在することが示唆された(図 4)。

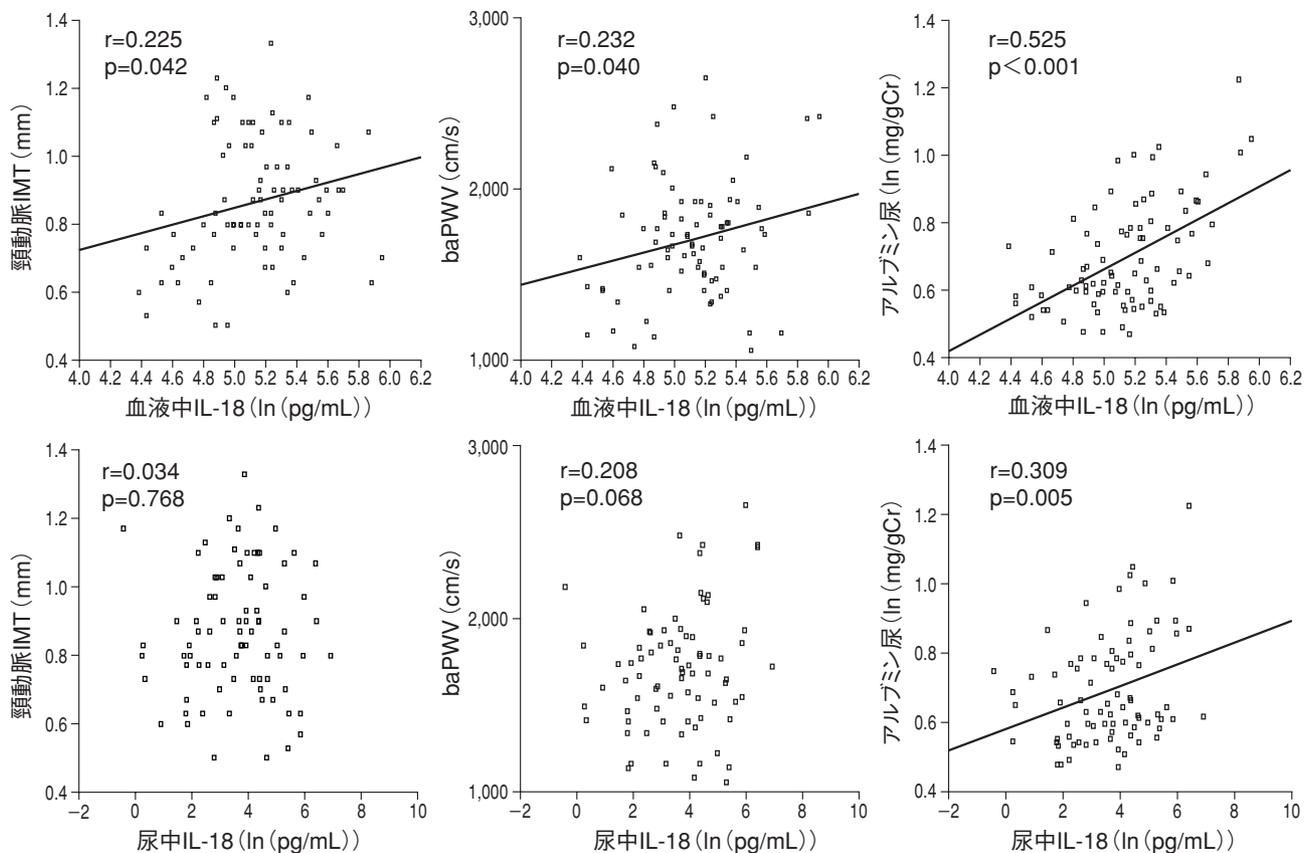


図 3 2 型糖尿病患者における血中および尿中 IL-18

血液中 IL-18 濃度は IMT, baPWV, アルブミン尿と正の相関を示し、尿中 IL-18 濃度はアルブミン尿と正の相関を示す。  
(文献 9 より引用)

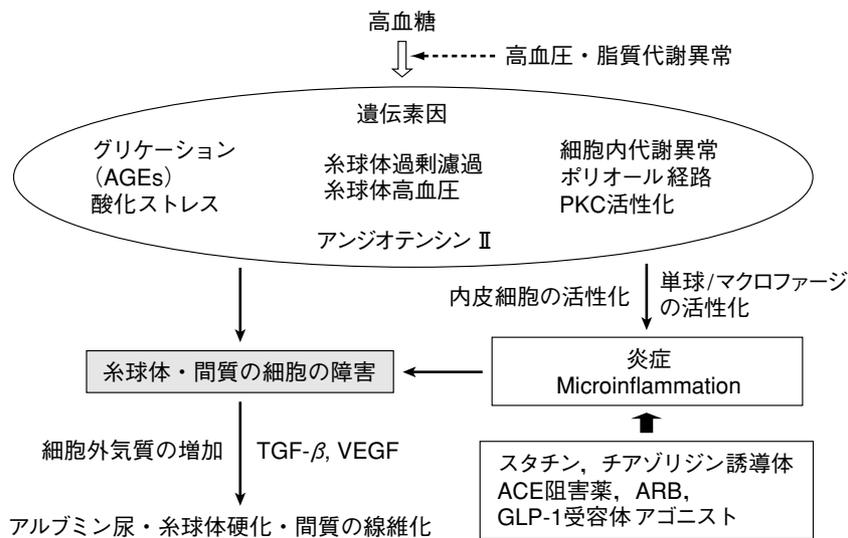
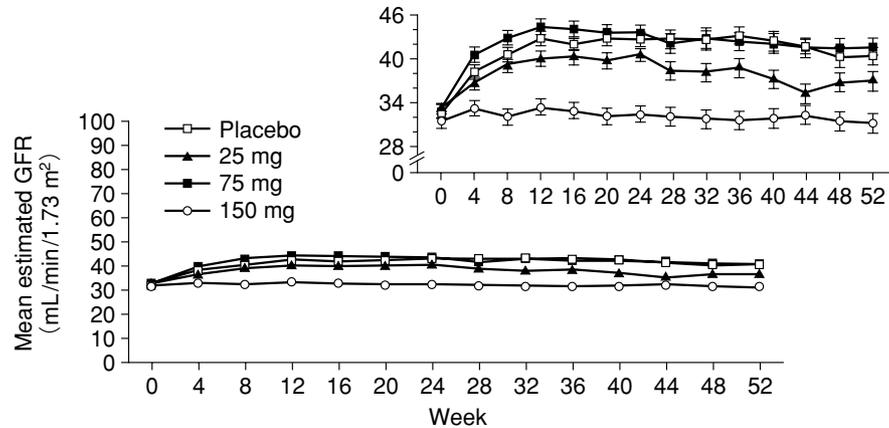


図 4 糖尿病性腎症の成因と microinflammation

### Microinflammation を標的とした糖尿病性腎症治療

糖尿病性腎症に対して抗炎症作用を介して腎保護作用を

期待できる薬剤として、レニン・アンジオテンシン系阻害薬のほかに、われわれは動物実験のレベルではあるが、現在までに HMG-CoA 還元酵素阻害薬<sup>11)</sup>、チアゾリジン誘導体<sup>12,13)</sup>、免疫抑制薬<sup>14)</sup>、マクロライド系抗生物質<sup>15)</sup>などを



No.at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Placebo	57	56	55	53	54	54	54	53	53	52	53	51	53	52
Bardoxolone methyl, 25 mg	57	53	52	52	52	51	51	49	49	47	48	48	48	48
Bardoxolone methyl, 75 mg	57	55	51	51	53	52	52	51	48	50	50	48	48	48
Bardoxolone methyl, 150 mg	56	55	55	54	53	52	52	48	48	47	47	46	46	44

図 5 Bardoxolone methyl の腎機能改善効果(文献 24 より引用)

報告している(図 4)。

### 1. HMG-CoA 還元酵素阻害薬

HMG-CoA 還元酵素を分子標的とするスタチンは、その酵素活性の阻害によりコレステロールの生合成を抑制する一方、Rho の活性化阻害などを介して pleiotropic effect を発揮し、抗炎症や抗動脈硬化作用を示すことが明らかとなっている<sup>16)</sup>。

われわれは、糖尿病性腎症に対して、セリバスタチンが血糖や血圧に影響を与えずに、ICAM-1 の発現とマクロファージの腎組織への浸潤を抑制し腎障害を軽減することを、動物モデルを用いた研究で明らかにした<sup>11)</sup>。また臨床的にも、微量アルブミンを呈する 2 型糖尿病患者に長期間スタチンを投与すると、微量アルブミンが減少することが報告されている<sup>17)</sup>。脂質低下作用による影響もあるが、少なくともスタチンの糖尿病性腎症に対する保護効果の一部には、酸化ストレス抑制などを介した抗炎症作用が関与すると考えられている。このように、大血管障害と同様に、細小血管障害に対してもスタチンの抗炎症作用が有用であることが示唆される。

### 2. チアゾリジン誘導体

Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) を分子標的とするチアゾリジン誘導体は、脂肪細胞分化誘導と肥大化細胞のアポトーシスを介して脂肪細胞を小型化させ、インスリン抵抗性を惹起するアディポカインの産生を低下させる。さらにアディポネクチンを増加させ、インスリン抵抗性や動脈硬化を改善させる<sup>18)</sup>。また、チアゾリジン誘導体は動脈硬化巣に直接作用し、抗炎症作用を介して

動脈硬化の進展を抑制することが報告されている<sup>19)</sup>。

一方、チアゾリジン誘導体は抗炎症作用を介して糖尿病性腎症に対しても腎保護効果を発揮することが明らかにされている。Tang らは、チアゾリジン誘導体は腎尿細管上皮細胞における NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、ICAM-1 や炎症性サイトカインの発現を抑制することを報告した<sup>20)</sup>。またわれわれは、培養糸球体内皮細胞に対してもチアゾリジン誘導体は同様の作用を有し、さらに動物実験において、腎糸球体における ICAM-1 の発現、マクロファージの浸潤を抑制して腎障害を軽減することを報告した<sup>13)</sup>。このように、糖尿病治療薬であるチアゾリジン誘導体は、血糖改善効果とは独立した抗炎症作用を介して糖尿病性腎症に対して腎保護効果を有すると考える。

### 3. GLP-1 受容体アゴニスト

腸管から分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は、膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を促進するとともに、 $\alpha$ 細胞からのグルカゴンの分泌を抑制する<sup>21)</sup>。Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、GLP-1 を分解する酵素である DPP-4 を阻害することにより GLP-1 濃度を上昇させる<sup>21)</sup>。一方で、エキセナチドとリラグルチドは DPP-4 抵抗性の GLP-1 受容体作動薬であり、インスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することによって血糖を低下させる。GLP-1 受容体は生体内に広く分布しており、消化管や心臓、血管、腎臓にも発現していることが知られている。

われわれは、GLP-1 受容体が尿細管のみならず、糸球体内皮細胞およびメサングウム細胞にも発現することを培養細胞を用いて明らかにした<sup>22)</sup>。また GLP-1 受容体は、ヒ

ト末梢血単球と培養マクロファージ (THP-1 細胞) にも発現していた<sup>22)</sup>。GLP-1 受容体が単球/マクロファージに発現していることは Arakawa からも報告している<sup>23)</sup>。GLP-1 受容体アゴニストであるエキセナチドは、高糖濃度下で培養した THP-1 細胞からの TNF- $\alpha$  の発現を抑制し、TNF- $\alpha$  で刺激した糸球体内皮細胞における ICAM-1 の発現を抑制した。これにより、GLP-1 が抗炎症作用を持つことが示唆される。さらにストレプトゾトシンで糖尿病を発症させた 1 型糖尿病モデルラットにエキセナチドを投与して、その抗炎症作用と腎保護効果を検討した。その結果、エキセナチドは血糖と血圧には影響を及ぼさなかったが、アルブミン尿を有意に減少させるとともに、腎組織へのマクロファージの浸潤を抑制し、腎組織障害も抑制した<sup>22)</sup>。この結果より、エキセナチドは糖尿病ラットにおいて、抗炎症作用を介して腎保護効果を有することが示唆された。現時点では、ヒトにおける効果については不明であるが、今後の臨床治験の集積により検証されることが期待される。

## おわりに

これまでの研究結果より、糖尿病性腎症の発症・進展過程においてマクロファージの浸潤を伴う microinflammation が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。最近、抗酸化炎症調節薬である bardoxolone methyl の腎保護効果を検討した臨床研究の結果が「New England Journal of Medicine」に発表された<sup>24)</sup>。この研究では、慢性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者 227 例を対象に、bardoxolone methyl を 24 週間あるいは 52 週間投与したところ、プラセボに比較して eGFR の有意な増加が認められた (図 5)<sup>24)</sup>。その機序として、bardoxolone methyl が活性酸素や炎症などに対する生体のストレス反応を制御する Keap1-Nrf2 経路に作用し、生体防御に関連する抗酸化蛋白遺伝子発現の増強を介して効果を発揮するのではないかと考えられているが、詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。今後さらに、糖尿病性腎症の成因における microinflammation の役割が明らかにされ、また、microinflammation の制御による糖尿病性腎症の新しい治療法が開発されることにより、糖尿病患者の QOL が向上することを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J*

- Med* 1999 ; 340 : 115-126.
2. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1785-1788.
3. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002 ; 106 : 1777-1782.
4. Furuta T, Saito T, Ootaka T, et al. The role of macrophages in diabetic glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 21 : 480-485.
5. Hirata K, Shikata K, Matsuda M, et al. Increased expression of selectins in kidneys of patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 185-192.
6. Okada S, Shikata K, Matsuda M, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes* 2003 ; 52 : 2586-2593.
7. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1711-1722.
8. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002 ; 106 : 24-30.
9. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, et al. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2890-2895.
10. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes : an observational follow-up study. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 867-873.
11. Usui H, Shikata K, Matsuda M, et al. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 265-272.
12. Okada T, Wada J, Hida K, et al. Thiazolidinediones ameliorate diabetic nephropathy via cell cycle-dependent mechanisms. *Diabetes* 2006 ; 55 : 1666-1677.
13. Ohga S, Shikata K, Yozai K, et al. Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF-kappaB activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 292 : F1141-1150.
14. Yozai K, Shikata K, Sasaki M, et al. Methotrexate prevents renal injury in experimental diabetic rats via anti-inflammatory actions. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3326-3338.
15. Tone A, Shikata K, Sasaki M, et al. Erythromycin ameliorates renal injury via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 2402-2411.
16. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 1767-1775.
17. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis : the

- effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 117-124.
18. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2000 ; 11 : 362-368.
  19. Marx N, Duez H, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis : regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004 ; 94 : 1168-1178.
  20. Tang SC, Leung JC, Chan LY, et al. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy and the role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1633-1643.
  21. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins : GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 2131-2157.
  22. Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 965-978.
  23. Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010 ; 59 : 1030-1037.
  24. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 327-336.