

*Review article***Glycative stress and anti-aging:
6. Glycative stress and kidney disease.**

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (4): 275-278

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文 - 日本語翻訳版)

**糖化ストレスとアンチエイジング
6. 糖化ストレスと腎疾患**

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

腎臓の働きは生体中の老廃物を尿として体外に出こと、電解質濃度の維持、血圧の調節などがある。このため腎機能の低下は、さまざまな生体機能低下の要因になっている。日本の腎臓透析患者数は既に 30 万人を超えている。この原因疾患の第一位は糖尿病性腎症である。糖尿病性腎症の原因は高血糖状態の持続にある。高血糖状態はプロテインキナーゼ C (protein kinase C : PKC) の活性増加、糖化ストレスや酸化ストレスの増大につながり、糖化最終生成物 (advanced glycation end products : AGEs) の蓄積を増加させ、腎臓の生理的組織変化をもたらす。このため糖化ストレスは腎症の進展因子として注視されている。これまでいくつかの AGEs 生成抑制剤が開発されたが、副作用が強く臨床応用できない。一方、ビタミンの一種であるチアミン、ピリドキサミンには糖尿病患者の腎機能改善効果が報告されている。また receptor for AGEs (RAGE) 欠損マウスを用いた研究では腎機能改善効果が認められている。さらにグリオキサラーゼ 1 (glyoxalase 1 : GLO1) の活性を亢進させたマウスの実験では、酸化ストレスや腎臓の老化が軽減されている。腎症治療には RAGE や GLO1 に基づく創薬が期待されている。

KEY WORDS: 糖化最終生成物 (advanced glycation end products : AGEs)、腎疾患、糖尿病性腎症

1. はじめに：腎疾患と糖化ストレス

腎臓は腹部背面の左右に1個ずつある豆型の臓器である(**Fig. 1**)¹⁾。腎臓の主な働きには、①生体中の老廃物を尿として体外に出す、②体に必要な電解質を再吸収し、体の電解質の濃度を一定に保つ、③レニンという酵素を産生し、血中の血管収縮作用物質(アンジテンシⅡ)をコントロールして血圧を調節する、④エリスロポエチンを分泌し、骨髓に赤血球を作らせる、⑤ビタミンDを活性型ビタミンD3に変換して、骨にカルシウムを沈着させるなどがある²⁾。

腎機能が低下すると、身体には老廃物や余分な水分が溜まり、むくみが出る、電解質のバランスが崩れる、血圧が上がる、貧血になる、骨がもろくなるなど、さまざまな症状が出る。腎疾患には慢性糸球体腎炎(chronic glomerulonephritis)、糖尿病性腎症(diabetic nephropathy)、腎硬化症(renal sclerosis)、多発性嚢胞腎(polycystic kidney disease)、ネフローゼ症候群など、さまざまな種類がある。2002年には米国腎臓財団(National Kidney Foundation)から腎臓の慢性経過不全の未病状態から末期までを包括する疾患として慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)という概念が提唱され、腎機能の低下状態を示す診断指標として認識されるようになった³⁾。

日本における腎臓透析患者数は2013年末に30万人を超えている。2013年以前の10年間における透析患者数の平均増加数は年間約6,000人に及んでいる⁴⁾。このため腎疾患は国民病と言っても過言でない状況にある。日本国

内で2013年に腎臓透析を導入した患者の原因疾患は、第一位が糖尿病性腎症(43.8%)、第二位が慢性糸球体腎炎(18.8%)、第三位が腎硬化症(13.1%)であった⁴⁾。1998年以降、糖尿病性腎症は現在第二位の慢性糸球体腎炎との間で順位が入れ替わっている。糖尿病性腎症は年々増加を続けていることから、その進展要因として糖化ストレスが注視されている。

糖尿病性腎症の発症は継続的な微量アルブミン尿(microalbuminuria)(20~200 µg/min)のから始まる。微量アルブミン尿状態が放置された場合、1型糖尿病ではその後15年間のうちに80%の患者が顕性アルブミン尿(overt albuminuria)(>200 µg/min)に至り、そのうちの50%が10年間のうちに末期腎臓病(end-stage kidney disease: ESKD)に移行する。2型糖尿病では20~40%が顕性アルブミン尿に至り、そのうちの20%がその後の20年以内にESKDに移行する⁵⁾。

2. 腎臓における AGEs 排泄

腎臓は糖化最終生成物(advanced glycation end products: AGEs)の排泄や蓄積抑制に重要な役割を果たしている。腎臓の近位尿細管(proximal convoluted tubule)にはメガリン(megalin)と呼ばれる膜受容体が存在し、尿から濾過された低分子蛋白を再吸収する。生体内で生成した血中のAGEsは、腎臓でメガリンと結合後、エンドサイトーシス

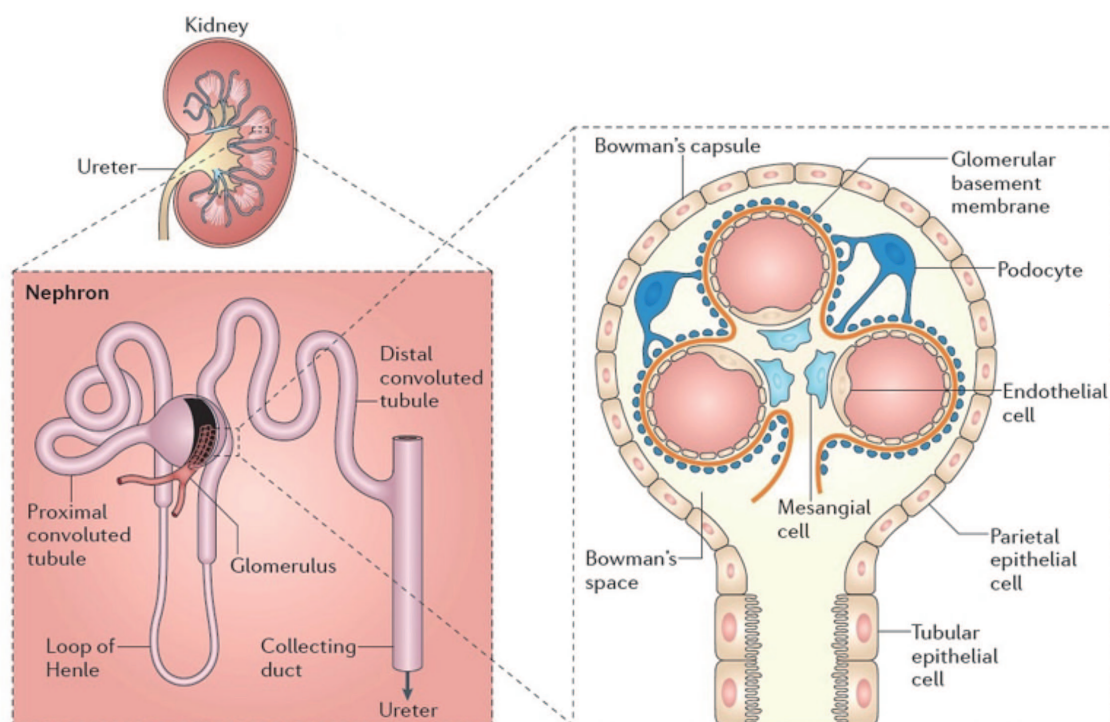


Fig. 1. Basic kidney anatomy.

The figure is adapted from Reference 1.

(endocytosis) によって尿細管細胞 (renal tubular cell) に取り込まれる。しかし大量の AGEs がメガリンに取り込まれるとリソソーム (lysosome) での AGEs の分解は飽和する。この結果、AGEs は尿細管細胞内に蓄積する^{6,7)}。

また、腎臓は食事により吸収した AGEs の代謝排泄にも関与している。ラット静脈中にペントシジン投与した実験では 35% が腎臓に蓄積した⁶⁾。さらに低 AGEs 食を摂取した健常者では尿中 AGEs 濃度が低下したことも報告されている^{7,8)}。

3. AGEs と糖尿病性腎症

糖尿病性腎症の組織学的特徴には糸球体基底膜 (glomerular basement membrane) の肥厚とメサンギウム基質 (mesangial matrix) の増加がある。また糸球体基底膜、メサンギウム、ポドサイト (podocyte)、尿細管細胞、内皮細胞など、さまざまな部位に AGEs の蓄積が見られる (Fig. 2)^{9,10)}。そして最終的には糸球体硬化 (glomerular sclerosis) を伴う腎不全 (renal failure) に至る。

糖尿病性腎症の原因は高血糖状態の持続にある。このため糖尿病性腎症の発症から腎不全に至る進行過程には複雑な要因が関与している。糖尿病発症後早期に糸球体に起こる最も大きな変化には、糸球体過剰濾過 (glomerular hyperfiltration) と糸球体高血圧 (strain vessel hypothesis) がある。糸球体の過剰濾過と糸球体内圧の上昇は内皮細胞を傷害しマクロファージの浸潤や血小板凝集を起こす。これらの細胞から放出されるサイトカインなどは、メサンギウム細胞からの細胞外基質の産生を亢進させ、糸球体硬化を進行させる。さらにメサンギウム細胞の伸展刺激は細胞外基質の産生を亢進させる。また、高血糖によって起こる細胞内のジアシルグリセロール (diacylglycerol) の増加によるプロテインキナーゼ C (protein kinase C : PKC) の活性の増加、糖化ストレスや酸化ストレスによって生成する AGEs の蓄積は、腎症の重要な進行因子となる (Fig. 3)¹¹⁾。

さらに近位細尿管細胞の萎縮や尿細管間質 (tubulointerstitium) の線維化も進行する。これら組織学的変化の要因には代謝異常、血流変化、サイトカインや増殖因子 TGF- β (transforming growth factor- β) の発現が関与している。

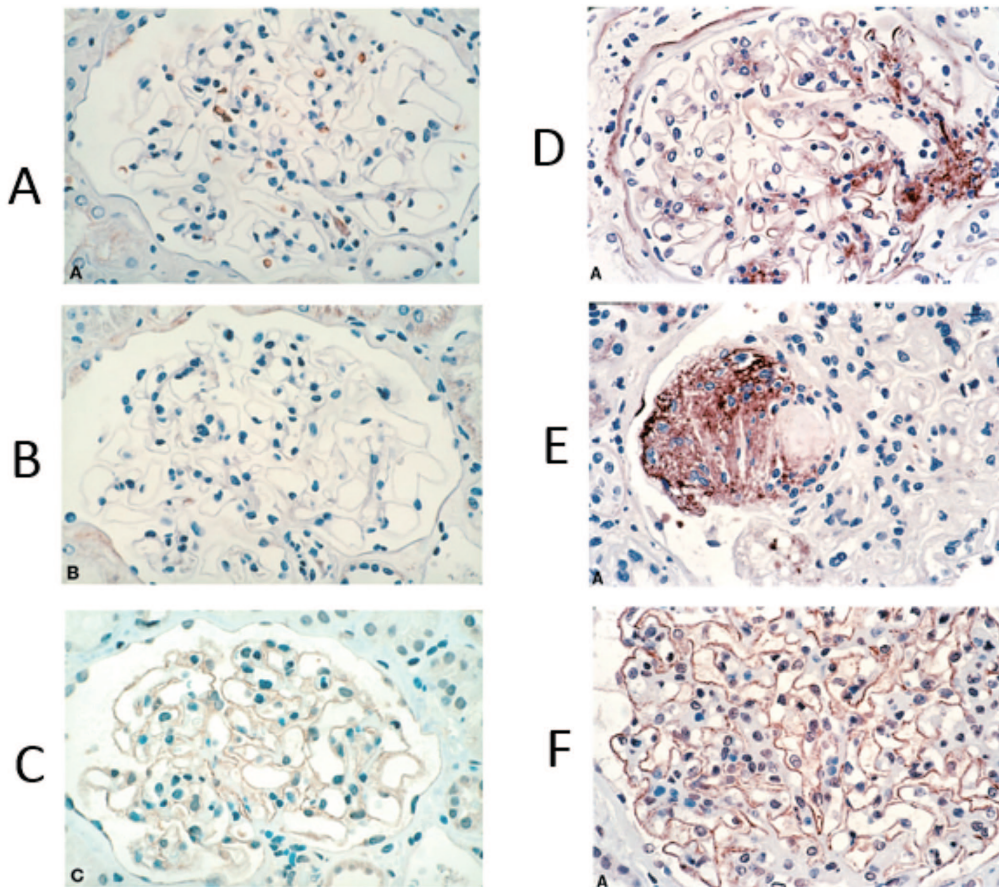


Fig. 2. Accumulation of AGEs and revelation of RAGE in a kidney glomerulus.

A-C, normal kidney; D-F, diabetic glomerulosclerosis; A, D, Staining for CML; B, E, Staining for pentosidine; C, F, Staining for RAGE. AGEs, advanced glycation end products; RAGE, receptor for AGEs; CML, N^{ϵ} -carboxymethyllysine. The figures are adapted from Reference 9.

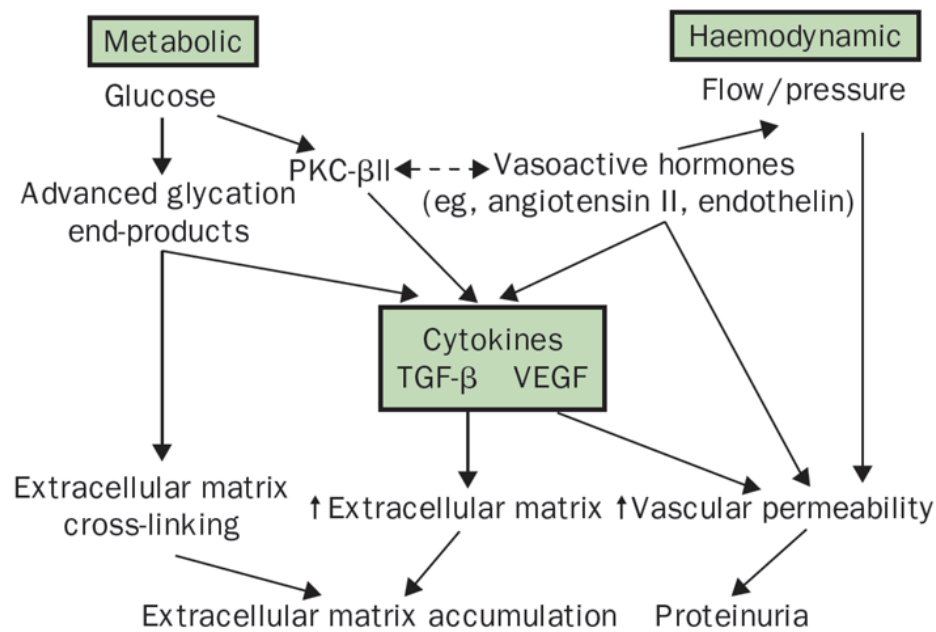


Fig. 3. Interactions between metabolic and hemodynamics in the pathogenesis of diabetic nephropathy.

TGF- β , transforming growth factor β ; VEGF, vascular endothelial growth factor; PKC, protein kinase C. The figure is adapted from Reference 11.

4. おわりに：糖化ストレス対策の糖尿病性腎症治療への応用

AGEs生成阻害剤であるアミノグアニジン(aminoguanidine)、チアゾリン誘導体(thiazolidine derivatives)、OPB-9195 ([(+/-)-2- isopropylidenehydrazono-4-oxo-thiazolidin-5-ylacetanilide) には、尿蛋白や腎臓の組織学的変化を抑制する作用が認められている¹²⁻¹⁴⁾。しかしこれらの薬剤は副作用が強く臨床応用が難しい。一方、チアミン(thiamine)(ビタミンB1)¹⁵⁾、ピリドキサミン(pyridoxamine)(ビタミンB6類似化合物)¹⁶⁾ には、糖尿病患者の腎機能改善効果が認められている。

また進行性の糸球体硬化と腎機能の低下を特徴とするマウス(OVE26)のRAGEを欠損させた研究では、腎機能の改善が認められている¹⁷⁾。この結果から糖尿病性腎症の発症にはRAGEが関与し、RAGEが治療のターゲットになる可能性が示唆されている。さらに生体中に存在するジカルボニル化合物消去酵素の一種であるグリオキサラーゼ1(glyoxalase 1; GLO1)の活性を亢進させた実験では、酸化ストレスや腎臓の老化が軽減されている¹⁸⁾。このため腎症の治療にはGLO1に基づく創薬が期待される¹⁸⁾。

謝辞

本研究は総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号14533567)「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究)によって実施された。

利益相反申告

本論文に関して利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) Kurts C, Panzer U, Anders HJ, et al. The immune system and kidney disease: Basic concepts and clinical implications. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 738-753.
- 2) 坂井建雄. 初心者のための腎臓の構造. *日本腎臓学会誌*. 2001; 43: 572-579.
- 3) 日本腎臓学会 (編). *CKD 診療ガイド 2012*. 日本腎臓学会誌. 2012; 54: 1031-1189.
- 4) Masakane I, Nakai S, Ogata S, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (As of 31 December 2013). *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015; 19: 540-574.
- 5) Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med*. 1999; 245: 111-126.
- 6) Miyata T, Ueda Y, Horie K, et al. Renal catabolism of AGEs: The fate of pentosidine. *Kidney Int*. 1998; 53: 416-422.
- 7) Gugliucci A, Bendayan M. Renal fate of circulating advanced glycation end products (AGE): Evidence for absorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia*. 1996; 39: 149-160.
- 8) Foerster A, Henle T. Glycation in food and metabolic transit of dietary AGEs (advanced glycation end-products): Studies on the urinary excretion of pyrraline. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31: 1383-1385.
- 9) Tanji N, Markowitz GS, Fu C, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 1656-1666.
- 10) Bohlender JM, Franke S, Stein G, et al. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: F645-F659.
- 11) Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998; 352: 213-219.
- 12) Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, et al. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. *Diabetes*. 1991; 40: 1328-1334.
- 13) Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, et al. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB-9195. *Diabetologia*. 1999; 42: 579-588.
- 14) Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol*. 2004; 24: 32-40.
- 15) Rabbani N, Alam SS, Riaz S, et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: A randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia*. 2009; 52: 208-212.
- 16) Lewis EJ, Greene T, Spitaler S, et al. Pyridoxin in type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 131-136.
- 17) Reiniger N, Lau K, McCalla D, et al. Deletion of the receptor for advanced glycation end products reduces glomerulosclerosis and preserves renal function in the diabetic OVE26 mouse. *Diabetes*. 2010; 59: 2043-2054.
- 18) Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase in diabetes, obesity and related disorders. *Semin Cell Dev Biol*. 2011; 22: 309-317.