

糖尿病合併症におけるグルコース代謝

出田会呉服町診療所
佐藤 佐内

GLUCOSE TOXICITY LEADING TO DIABETIC COMPLICATIONS

SANAI SATO

Gofukumachi Eye Clinic, Ideta Eye Hospital

Received April 27, 2009

Abstract : 高血糖は糖尿病合併症の発症と密接に関与している。しかし、グルコースは重要なエネルギー源であり生命維持に不可欠である。それにもかかわらず、糖尿病患者にとって過剰なグルコースの存在は致命傷になってしまう。グルコースはそれほど毒性の高い化合物なのだろうか。多くの人は疑問を抱くに違いない。我々の生体内では、グルコースは2種の異性体(α - and β -anomers)をもった環状体(ring form)として存在する。この異性体の変換時に一過性にアルデヒド中間体(open-chain, free aldehyde form)が生成される。このアルデヒド中間体は脱水素酵素により安定な酸へ(グルコン酸経路)、還元酵素によりアルコールへと代謝される(ポリオール経路)。グルコースによる組織障害はこのアルデヒドによる直接反応またその代謝系を介して誘起される。言い換えれば、アルデヒド毒性である。

Key words : diabetic complications, aldehyde scavenging, non-enzymatic glycation, polyol pathway

はじめに

日常診療における糖尿病の重要性は特記するまでもない。特に、合併症の有無は糖尿病患者のQOL (quality of life)に大きな影響を与え、糖尿病の治療は合併症のコントロールに尽きると言っても過言ではない。日本やアメリカなどの先進国では、新規の透析患者の約40%は糖尿病腎症であり、糖尿病網膜症はまた中途失明の原因の第1位(日本では年間約3,000人)の疾患である。これら糖尿病や合併症の統計学的情報は American Diabetes Association (ADA) や National Institutes of Health (NIH) のホームページに掲載されている。

糖尿病合併症の詳細な発症メカニズムは未だ明らかではない。しかし、単一の原因というよりは、いろんな要素が組み合わさり臨床的に明らかな合併症へと進行していくと考えられる。合併症の発症には個人差があり、遺伝の関与は明らかである。しかし、厳格に血糖をコントロールする事により合併症の発生を抑えることが出来る事が統計学的に証明されている^{1,2)}。このことは、合併症の発症にインスリン欠乏や機能不全等の糖尿病の病態そ

のものより、その結果である高血糖が重要な役割を持っていることを示唆している。

グルコースは我々の生命維持にとって必須である。それなのになぜ我々にとって無くてはならないはずのそして最も重要なエネルギー源であるグルコースが糖尿病患者にとっては生命を脅かす程の悪の根源になり得るのだろうか。今回は、グルコースは反応性の高い(言い換えれば、毒性の高い)アルデヒド中間体になり得るという観点からこの問題について考察する。

アルデヒド代謝

我々の生体内では常に生命維持に必須の化合物が合成され、不必要な代謝産物は分解され排泄されている。その過程で多くの反応性の高い代謝産物や中間体が生成される。我々の体はそれに対してしっかりとした防御機構を持っており、迅速にしかも完全にこれら危険な代謝産物を取り除いている。アルデヒドはまさにその代表例である。

アルデヒドの代謝には次の3種の酵素が関与する。
(1)アルデヒド還元酵素(aldehyde reductase, ALR),

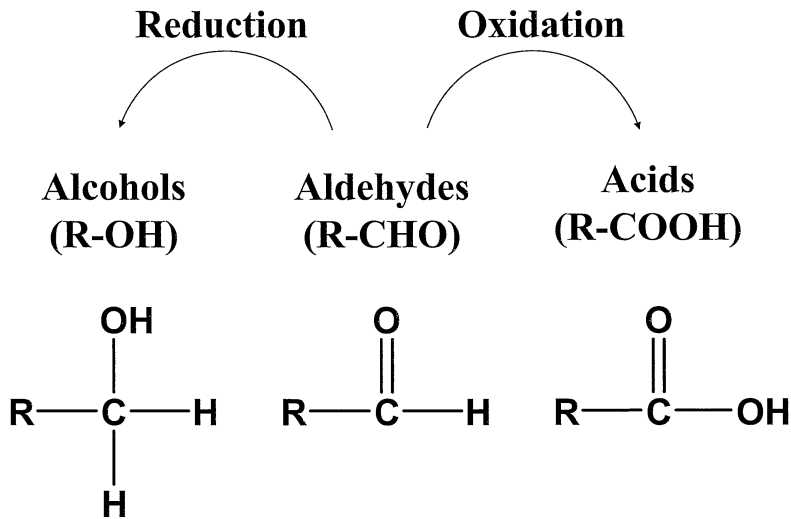


Fig. 1. Aldehyde scavenging. The reactive aldehydes are either reduced to alcohols by aldehyde reductases or oxidized to acids by aldehyde dehydrogenases (or oxidases). In general, enzymes involving in aldehyde metabolism have broad substrate specificities. There is also a redundancy among these enzymes. This ensures the quick and complete removal of reactive aldehydes.

(2)アルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase, ALDH)そして(3)アルデヒド酸化酵素(aldehyde oxidase)である。その中でALDHとALRは特に重要である。ALDHはアルデヒドをより安定な酸へ酸化する。ALRはアルデヒドを安定な化合物であるアルコールへと還元する。この酸化還元反応がアルデヒド代謝の原則である(Fig. 1)。この原則はこれから述べるグルコースに関しても例外ではない。

高血糖の環境下でのグルコース代謝

グルコース代謝の最初の反応はリン酸化によるG 6 P (Glucose 6-phosphate)の生成である。グルコースの3つの主要な代謝系、(1)解糖系、(2)五単糖リン酸回路(hexose monophosphate shunt)そして(3)UDP-グルコースを介したグリコーゲンや糖タンパク合成経路はすべてこのG 6 Pからスタートする。したがって、G 6 P産生がグルコース代謝のかぎを握ると考えられる。

グルコースからG 6 Pへの反応にはヘキソキナーゼ(hexokinase, HK)とグルコキナーゼ(glucokinase)の2種の酵素が関与する。しかし、この2種の酵素には基質であるグルコースに対する親和性に大きな差があり、G 6 P産生はほとんどがHKによると考えられる。では、血糖値の変動がどれほどG 6 P産生に影響を与えるだろ

うか。HKのグルコースに対する K_m 値は生理的な血糖値に比し極端に低い。したがって、細胞内環境が大きく変化しない限り、血液中のグルコース濃度の変動が直接G 6 P産生に影響を与えるとは考えにくい(Fig. 2)。それでは、血中グルコース濃度を直接反映するグルコース代謝経路は存在するのだろうか。実際には、G 6 Pへのリン酸化を経ない代謝経路が2つ存在する。この場合はグルコース濃度による直接の影響を受けるはずである。

アルデヒドとしてのグルコースとその代謝

グルコースは水溶液中では環状体として存在し、カルボニル炭素原子の立体配置により2つの立体異性体が存在する。また、この2つの異性体の間で、アルファからベータ、ベータからアルファへと常に変換が起きている。この変換反応の過程で中間体であるアルデヒド型のグルコースが作られる(Fig. 3)。このグルコースは他のアルデヒドと同様に反応性が高く、種々のペプチド、蛋白や脂質と非特異的に反応する。最も良く知られているのが、蛋白のアミノ基と結合し Schiff塩基(Schiff base)を形成する non-enzymatic glycation である(Fig. 4)。さらに反応が進むと種々のAGE (advanced glycation end products)を産生する。このグルコースによる非特異的な蛋白の修飾(glycated protein)さらに種々のAGEの

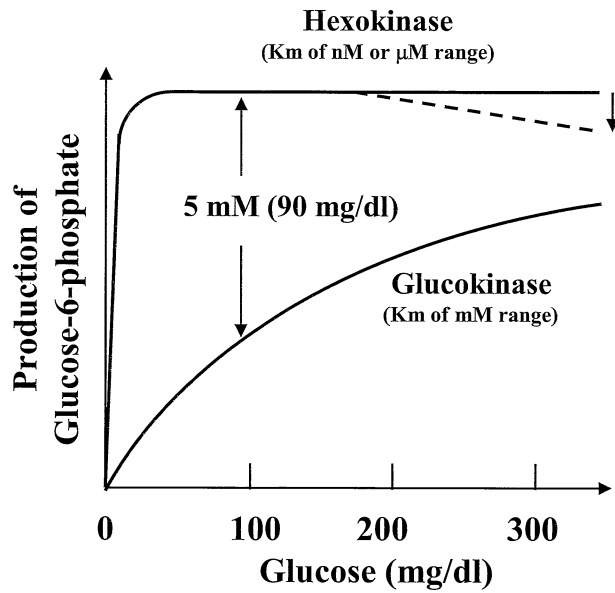


Fig. 2. Effect of glucose concentration on glucose-6-phosphate (G6P) production. Hexokinase with Km in nano- or micromolar ranges is already saturated with normal blood glucose concentration (ca. 5mM, 90 mg/dl). This suggests that the effect of blood glucose concentration on G6P production is minimal.

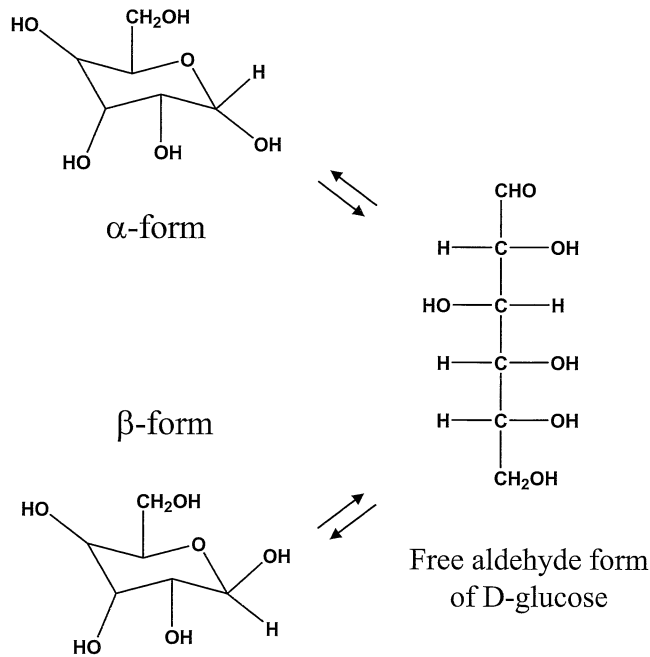


Fig. 3. Free aldehyde form of glucose. Glucose is present as ring forms in aqueous humor. The hydroxyl group at C-1 determines α - and β -forms of anomers. The conversion between these two forms continuously occurs and generates an intermediate open-chain form (free aldehyde form) of glucose.

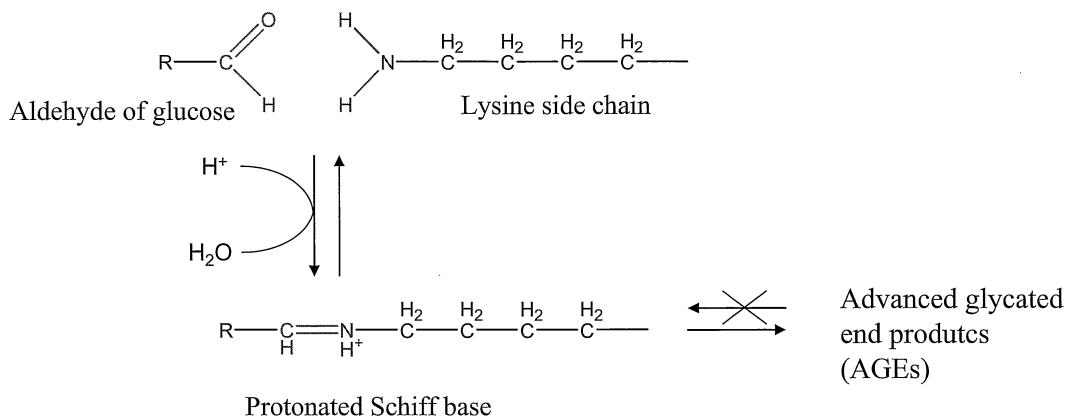


Fig. 4. Non-enzymatic glycation. Free aldehyde form of glucose quickly forms Schiff base with amino residue of lysine and is further metabolized to various advanced glycation end products (AGEs) through Amadori rearrangement.

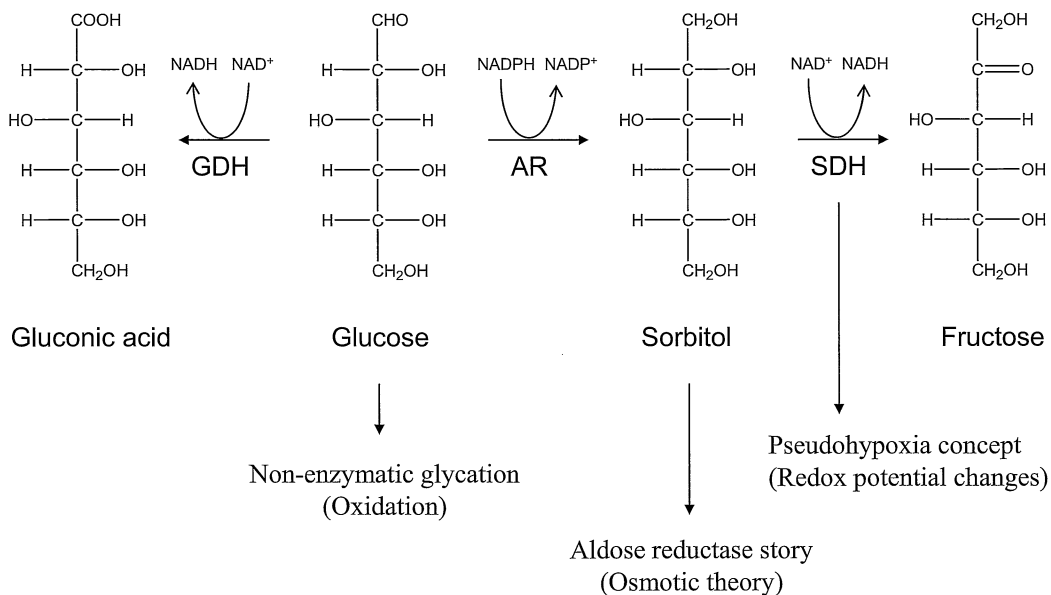


Fig. 5. Aldehyde scavenging reactions of open-chain form of glucose. There are two glucose metabolic pathways, where glucose is directly metabolized without the step of phosphorylation. (1) Gluconic acid pathway: Glucose is oxidized to gluconic acid by glucose dehydrogenase (GDH). (2) Polyol pathway: Glucose is reduced by aldose reductase (AR) to sorbitol that is further metabolized to fructose by sorbitol dehydrogenase (SDH). Three major concepts for diabetic complications, non-enzymatic glycation, aldose reductase theory and pseudohypoxia concept are all established from the evidence related to the reactive aldehyde form of glucose and its metabolic pathways.

産生が糖尿病合併症の発生に密接に関与していることは多くの研究者により証明されている³⁴⁾。ここで強調すべきは、AGE産生等のグルコースによる反応や障害はまさにアルデヒド毒性そのものである。

前述したように、グルコース代謝はまずG6Pへとリン酸化されることから始まる。しかし、このリン酸化を経ない2つの代謝経路がある(Fig. 5)。その1つが(1)ポリオール経路(polyol/sorbitor pathway)である。この代謝経路では、グルコースはまずアルドース還元酵素(aldehyde reductase, AR)により糖アルコールであるソルビトールへと還元される。ソルビトールはさらにソルビトール脱水素酵素(sorbitol dehydrogenase, SDH)によりフルクトースへと代謝される。もう1つの経路が(2)グルコン酸経路(gluconic acid pathway)である。この経路では、グルコースはグルコース脱水素酵素(glucose dehydrogenase, GDH)によりグルコン酸へと代謝される。しかし、この2つの代謝経路はグルコースの代謝というよりは、反応性の高いアルデヒド中間体の速やかな除去を目的としたアルデヒド代謝(aldehyde scavenging)と考えることができる。GDHはアルデヒド型のグルコースを安定な酸(グルコン酸)へと酸化する。ARはまた安定なアルコール(ソルビトール)へと還元することにより、反応性の高いアルデヒドを除去している。言い換えれば、この2つのグルコース代謝経路は生理的なアルデヒド防御機構の1つと考えられる。

ポリオール代謝経路と糖尿病合併症

グルコースを糖アルコールであるソルビトールへ還元するAR(aldehyde reductase, EC 1.1.1.21)はグルコース代謝酵素の1つであるとの印象を持つことが多いが、本来の役割はアルデヒド代謝である⁵⁶⁾。ステロイドやカテコールアミン代謝では、ARは明らかな生理的役割を担っている⁵⁸⁾。また、グルコースからソルビトールへの還元反応はARのみでなく、組織によってはARとは異なる別のアルデヒド還元酵素(aldehyde reductase, EC 1.1.1.2)も関与する可能性がある⁹⁾。そのため、グルコースのポリオール代謝経路が生理的な意味を持つ代謝系であるかに関し疑問視されることも多い。しかし、現実には実験動物だけではなく、ヒト糖尿病患者の組織でもソルビトールの蓄積が認められる。また、AR阻害剤はこのソルビトール蓄積を阻止し、動物実験で見られる白内障などの合併症の発症を抑えることが証明されている^{10,11)}。

ポリオール経路を反応性の高いアルデヒドを安定なアルコールへのアルデヒド代謝と考えた場合、一つの疑問が起きる。どうして本来有害な物質の除去であるべき反

応が糖尿病患者では合併症の原因となるほど有害なのだろうか(Fig. 6)。第一の理由はARのグルコースに対する親和性にある。ARのKm値(200-300 mM)は前述したHKと異なり正常な血糖値の数倍もの値である。したがって、血糖値が2倍になればソルビトールの産生も単純に2倍になる。さらにARの基質はアルデヒド中間体のみであり、現実のKm値は μM あるいはnMで、グルコースはARにとって非常に親和性の高い基質と考えられる。第二の理由はARによるグルコースからソルビトールへの反応には全く酵素的な制御機構が働かないことにある。本来、酸化還元反応は可逆反応であるが、ソルビトールからグルコースへの逆反応は全く検出されていない。さらにソルビトールはARを阻害せず、反応産物によるフィードバック阻害も起こらない。最後に糖アルコールの膜透過性の低さにある。そのため、ソルビトールの産生が亢進すると細胞内に蓄積が起き、細胞内外の浸透圧にアンバランスを来す。これが細胞死を来す一連の変化の引き金になると説明されている。特に、白内障の発症における糖アルコールの役割に関しては疑問をささむ余地はほとんどないと言っても過言ではない¹²⁾。

高血糖とソルビトール脱水素酵素(SDH)

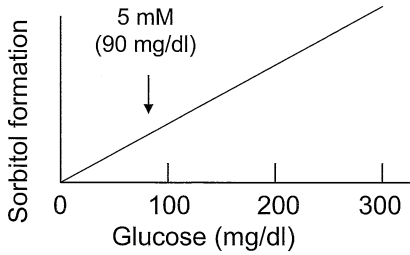
血糖が上昇しポリオール経路が亢進すると、ソルビトール産生が上昇するだけでなく、さらにフルクトースへの反応もまた活性化される。このソルビトールからフルクトースへの反応はSDHによって触媒され、補酵素として NAD^+ を必要とする。当然のことながら、ポリオール経路が亢進すれば、 NAD^+/NADH の比率の低下をきたす(Fig. 6)。同様の変化はまた虚血に陥った組織にも見られる。この細胞内酸化還元電位状態(redox potential)の変化が高血糖や虚血による障害を助長している可能性がある¹³⁾。ただ、SDHを阻害するとソルビトールの蓄積を助長することにもなる。そのためソルビトールによる影響と NAD^+ の低下による変化を区別することが現実的に困難で、この分野の研究の妨げになっている。心筋の虚血再灌流時には解糖系の活性化そして大量のATP産生は不可欠である。そして、この再灌流時にポリオール経路の亢進が起きると心筋中のATP量を減少させ心筋障害を増悪することが知られている^{14,15)}。糖尿病においてもこのSDHを介した影響を無視することは出来ないと考えている¹⁶⁾。

おわりに

糖尿病合併症の発症に遺伝の関与があることは事実である。しかしながら、過剰なグルコースによる障害はま

Sorbitol formation by aldose reductase

- 1. Km 200-300 mM
- 2. No reverse reaction from sorbitol
- 3. No feedback inhibition by sorbitol



Creating osmotic insults by accumulation of sorbitol

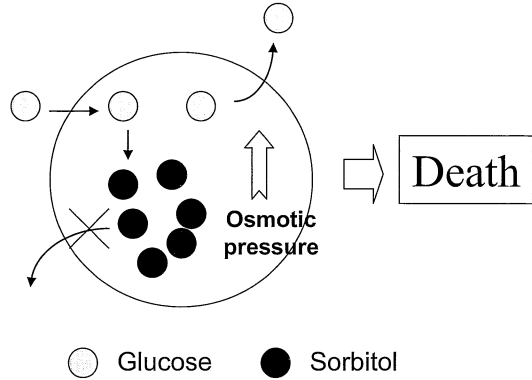


Fig. 6. Sorbitol formation causing osmotic insults. Since Km of aldose reductase (AR) for glucose is much larger than normal blood glucose concentration, sorbitol production is proportional to the concentration of substrate. Furthermore, neither reverse reaction from sorbitol nor feedback inhibition by sorbitol is detectable. This means that sorbitol can be continuously formed as long as substrate and the cofactor NADPH for AR are available. Because sorbitol poorly penetrates the plasma membranes, sorbitol accumulates when the cells are exposed to the excess amount of glucose. This causes the osmotic imbalance leading to the cell death.

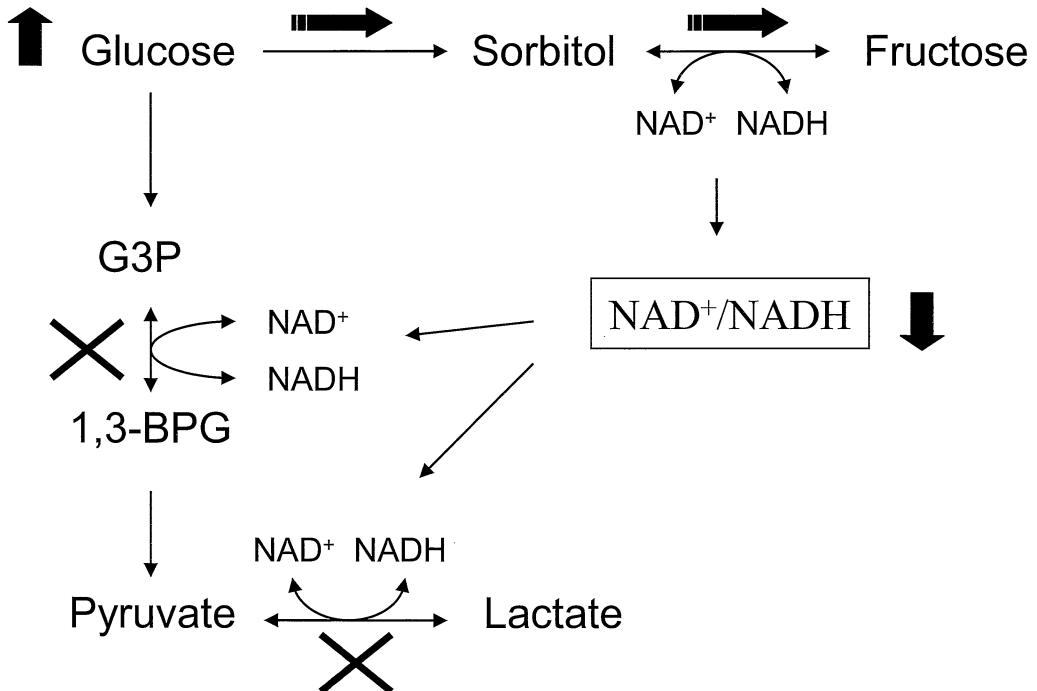


Fig. 7. Redox potential changes in hyperglycemia. Activation of polyol pathway results in the changes of redox potential (NAD⁺/NADH) that prevents the efficient activation of glycolysis and leads to the depletion of ATP.

た無視できない。それは、アルデヒド毒性と呼ぶべきものであり、アルデヒドそのものによる直接の障害のみでなく、その代謝の過程でおきる障害でもある。これらはいずれも厳格な血糖のコントロールによって最小限に食い止めることが可能である。ごくありふれた結論ではあるが、血糖のコントロール、それが我々の出来る唯一のことであると言える。

文 献

- 1) The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **329** : 977-986, 1993.
- 2) **Rodriguez-Fontal, M., Kerrison, J. B., Alfaro, D. V. and Jablon, E. P.** : Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr. Diabetes Rev.* **5** : 3-7, 2009.
- 3) **Meerwaldt, R., Zeebregts, C.J., Navis, G., Hillebrands, J. L., Lefrandt, J. D. and Smit, A. J.** : Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* **53** : 138-50, 2009.
- 4) **Yamagishi, S., Ueda, S., Matsui, T., Nakamura, K. and Okuda, S.** : Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Curr. Pharm. Des.* **14** : 962-8, 2008.
- 5) **Hoffmann, F. and Maser, E.** : Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the short-chain dehydrogenase/reductase superfamily. *Drug Metab. Rev.* **39** : 87-144, 2007.
- 6) **Barski, O. A., Tipparaju, S. M. and Bhatnagar, A.** : The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. *Drug Metab. Rev.* **40** : 553-624, 2008.
- 7) **Kawamura, M., Eisenhofer, G., Kopin, I. J., Kador, P. F., Lee, Y. S., Tsai, J. Y., Fujisawa, S., Lizak, M. J., Sinz, A. and Sato, S.** : Aldose reductase, a key enzyme in the oxidative deamination of norepinephrine in rats. *Biochem. Pharmacol.* **58** : 517-24, 1999.
- 8) **Kawamura, M., Eisenhofer, G., Kopin, I. J., Kador, P. F., Lee, Y. S., Fujisawa, S. and Sato, S.** : Aldose reductase: an aldehyde scavenging enzyme in the intraneuronal metabolism of norepinephrine in human sympathetic ganglia. *Auton. Neurosci.* **96** : 131-9, 2002.
- 9) **Sato, S.** : Rat kidney aldose reductase and aldehyde reductase and polyol production in rat kidney. *Am. J. Physiol.* **263** : F799-805, 1992.
- 10) **Chung, S. S. and Chung, S. K.** : Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr. Drug Targets.* **6** : 475-86, 2005.
- 11) **Oates, P. J.** : Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr. Drug Targets.* **9** : 14-36, 2008.
- 12) **Kinoshita, J. K.** : Aldose reductase in the diabetic eye. XLIII Edward Jackson memorial lecture. *Am. J. Ophthalmol.* **102** : 685-92, 1986.
- 13) **Williamson, J. R., Chang, K., Frangos, M., Hasan, K. S., Ido, Y., Kawamura, T., Nyengaard, J. R., van den Enden, M., Kilo, C., and Tilton, R. G.** : Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes.* **42** : 801-13, 1993.
- 14) **Hwang, Y. C., Bakr, S., Ellery, C. A., Oates, P. J. and Ramasamy, R.** : Sorbitol dehydrogenase: a novel target for adjunctive protection of ischemic myocardium. *FASEB J.* **17** : 2331-3, 2003.
- 15) **Hwang, Y. C., Kaneko, M., Bakr, S., Liao, H., Lu, Y., Lewis, E. R., Yan, S., Li S., Itakura M., Rui, L., Skopicki, H., Homma, S., Schmidt, A. M., Oates, P. J., Szabolcs, M. and Ramasamy, R.** : Central role for aldose reductase pathway in myocardial ischemic injury. *FASEB J.* **18** : 1192-9, 2004.
- 16) **Ido, Y.** : Pyridine nucleotide redox abnormalities in diabetes. *Antioxid. Redox Signal.* **9** : 931-42, 2007.