

＝総説＝
糖尿病性神経障害の成因に基づく治療
Pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy

加藤宏一*、巽 康彰、加藤文子、服部亜衣、林 久男
Kato Koichi, Tatsumi Yasuaki, Kato Fumiko, Hattori Ai, Hayashi Hisao

愛知学院大学薬学部医療薬学科薬物治療学講座
Laboratory of medicine, Aichi Gakuin University School of pharmacy

Summary

Various factors have been implicated in the pathogenesis of diabetic neuropathy such as polyol pathway hyperactivity, abnormal protein kinase C activity, increased oxidative stress, increased non-enzymatic glycation, advanced glycation end products (AGEs) accumulation, and reduced synthesis of neurotrophic factors and C-peptide. Incretin deficiency such as glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP) is also involved in the pathogenesis of diabetic neuropathy. These glucose-mediated metabolic abnormalities affect all cellular components of nerve tissue including neurons, Schwann cells, and endoneurial endothelial cells.

The precise mechanism of action of each pathogenic factor and the interaction of these factors still remains unknown. Therefore, the pathophysiological mechanisms should be elucidated for all cellular components of nerve tissue including neurons, Schwann cells, and endoneurial endothelial cells. Elucidation of the pathogenesis of diabetic neuropathy is essential for establishing effective treatment for this neuropathy.

Keywords: diabetic neuropathy, pathogenesis, polyol pathway, PKC, oxidative stress, glycation, neurotrophic factor, C-peptide, incretin

はじめに

糖尿病性神経障害は、“高血糖の随伴症状”ともいわれており、糖尿病発病後に早期から発症し、糖尿病慢性合併症の中でも最も頻度が高いことが知られている^{1,2)}。糖尿病診断時に既に約5%程度が神経障害を合併しており、一般的にはその合併率は40%前後であると考えられている。神経障害早期には自覚症状を認めず、あるいは両側の足趾や足底の軽度のしびれなどの異常知覚が存在するのみであり、臨床的に大きな問題とならない場合が多い。しかしながら、神経障害の病状が進行するにともない、しびれや痛み等の自覚症状が患者の日常生活を損なう程度まで増悪し、また自律神経障害の起立性低血圧によるふらつきや失神、膀胱無力症による排尿障害、あるいは糖尿病性壊疽による下肢切断に至る場合もあり患者の quality of life (QOL) を大きく損なう。また、自

律神経障害のひとつである心伝導系の異常は、致死的な不整脈を起こし糖尿病患者の突然死の原因であると考えられており、患者の生命予後にも大きく影響することが知られている。

糖尿病性神経障害の治療には厳格な血糖コントロールが不可欠であるが、血糖値を正常なプロファイルにすることは困難である場合も多い。そこで神経障害の成因に基づく治療が必要となる。糖尿病性神経障害の成因にはポリオール代謝異常、プロテインキナーゼC (PKC) 活性異常、酸化ストレスおよび非酵素的糖化反応、神経栄養因子やC-peptideの低下などの代謝異常、また高血糖あるいはこれら代謝異常によって惹起される神経血流低下があげられる(図1)³⁻⁶⁾。近年、糖尿病性神経障害の成因のひとつとしてインクレチン作用の低下が注目されており、インクレチン関連薬の神経障害に対する有効性が

*Corresponding author
Kato Koichi
Tel: 052-757-6779 ; FAX: 052-757-6799
*E-mail address: kkato@dpc.agu.ac.jp

報告されている。本総説ではこれらの糖尿病性神経障害の成因にそった治療について概説する。

ポリオール代謝異常

糖尿病性神経障害の成因としてのポリオール代謝活性異常は、高血糖によりポリオール代謝活性が上昇し、神経内のソルビトール蓄積とミオイノシトール含量の減少が起こり、ホスホイノシチド代謝活性低下とジアシルグリセロール産生減少、さらに PKC 活性、特に PKC- α 低下、ひいては細胞内のエネルギー維持に重要な働きをする Na⁺/K⁺-ATPase 活性低下が起こるとするものである(図2)^{7,8)}。基礎的実験では糖尿病モデル動物においてポリオール代謝経路の律速酵素であるアルドース還元酵素 (aldose reductase: **AR**) の阻害薬である aldose reductase inhibitor (**ARI**) により神経内のポリオール含量異常の改善とともに神経伝導速度、心電図 RR 間隔変動係数や神経内血流量などの神経機能の障害のみならず、神経線維の減少、軸索萎縮および神経の再生能の低下、皮下神経線維の短縮、などの形態学的異常も改善されることが明らかにされている。

我が国ではアルドース還元酵素阻害薬の臨床使用が可能である。このアルドース還元酵素阻害薬である

epalrestat の臨床研究において神経障害の神経伝導速度遅延が抑制されること、すなわち神経障害進展阻止効果が報告されている(図3)⁹⁾。この研究では、血糖コントロールが良好なほど、また神経障害が軽度であるほどアルドース還元酵素阻害薬が有効であることが明らかとなっており、より神経障害早期からの投与が望ましいと考えられる。しかしながらアルドース還元酵素阻害薬 epalrestat の神経障害に対する効果は進展阻止するものであり、将来的な重度神経障害への伸展を阻止する治療意義は非常に大きい、神経障害の著明な改善効果や治癒効果まで得られる症例は多くないのが現状である。

PKC 活性異常

PKC は、細胞における重要な情報伝達物質のひとつであり、細胞の増殖、分化、収縮、血管透過性、細胞外基質の産生あるいはイオンチャネル活性など細胞の多種多様な生理機能を制御する。糖尿病状態では PKC の活性異常が起こり、これらの生理機能異常が惹起されることにより合併症が発症すると考えられている^{10,11)}。網膜、大動脈、心臓および腎糸球体などの組織・細胞において高グルコース下で PKC 活性が上昇することが知られている。これらの組織における PKC 活性亢進は、高グルコースにより PKC の活性化物質であるジアシルグリセロールの産生が増加することにより PKC、特に PKC- β アイソフォームが活性化し、血管透過性や細胞外基質産生の異常などが起こり、網膜症や腎症が発症すると考えられている。基礎的研究において PKC- β 特異的阻害薬により糖尿病性腎症、網膜症などの合併症の発症・進展が阻止されることが確認されている。

これに対して神経障害では先述のように、ポリオール代謝の亢進を介して PKC 活性が低下し、Na⁺/K⁺-ATPase 活性低下を来して神経機能が障害されることが想定されている。神経組織での PKC 活性が低下あるいは不変で

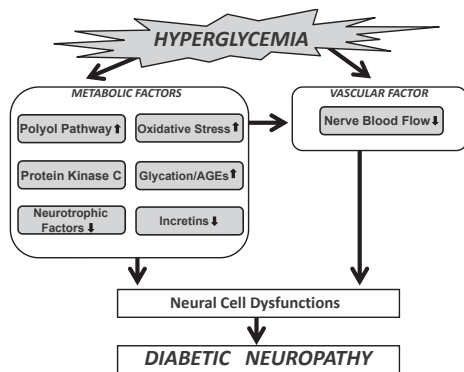


図1 Pathogenesis of diabetic neuropathy

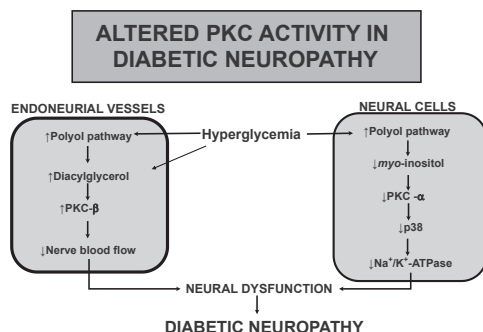


図2 Polyol pathway and PKC activity

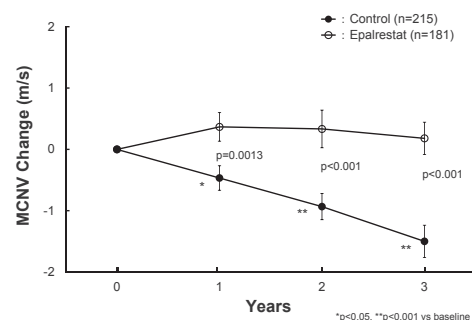


図3 Long-term clinical effect of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on median motor nerve conduction velocity (MNCV)⁹⁾

あることが報告されていたが、培養シュワノーマ細胞における検討では高グルコースにより PKC 活性が低下し、さらには膜分画における PKC- α アイソフォームが減少することが明らかとなった¹²⁾。この様に糖尿病状態では神経系細胞において PKC- α 活性が低下しており神経機能が障害されると考えられる。

しかしながら、神経の構成組織であり神経栄養血管である神経内細小血管では PKC 活性が網膜、心、腎と同様に亢進しており、神経内血流が減少していることが想定される。そこで糖尿病ラットに PKC β 特異的阻害薬を投与したところ、神経内血流減少の増加とともに神経伝導速度遅延が改善することが明かとなった³⁾。神経系細胞における PKC- α 活性低下にもかかわらず、PKC- β 特異的阻害薬が神経機能異常を改善した事実は、神経障害の成因として神経内細小血管における PKC- β 活性上昇を介する血流異常の重要性を示唆するものである。

以上の如く糖尿病状態では、神経組織の神経系細胞において PKC- α アイソフォーム活性が低下し神経機能異常が惹起されるが、一方で神経内細小血管では PKC- β 活性が亢進しており神経内血流量が減少する (図 2)。これらの PKC 活性異常が糖尿病性神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられる。

神経障害の成因として重要性から PKC- β 選択的阻害薬の神経障害に対する効果が検討されたが、自覚症状の改善は認められたが神経機能検査の有効性は認められなかったことから、開発は中止となっている。

酸化ストレス

酸化ストレスは DNA を断片化、あるいはタンパク質や脂質を酸化することにより細胞障害を引き起こすことが知られており、発癌、老化、動脈硬化などの成因として考えられているが、糖尿病状態でも酸化ストレスが亢進することにより神経障害を含む糖尿病合併症が発症・進展すると考えられている^{13,14)}。糖尿病における酸化ストレス亢進の機序として、糖の自動酸化が亢進することにより活性酸素の産生が増加する。またポリオール代謝の亢進による nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) の低下を介したグルタチオンサイクルの活性低下や糖化反応によるスーパーオキシドジスムターゼなどの抗酸化酵素の失活により、酸化ストレスの消去機能が低下する。ポリオール代謝の最終産物であるフルクトースから産生されるメチルグリオキサールは強力な活性酸素産生能を有し、細胞障害を引き起こすことが知られている。活性酸素は後期糖化最終産物 (advanced glycation endproduct: AGE) の生成過程や AGE が AGE 受容体 (receptor for advanced glycation end products: RAGE) に結合する際にも産生されるため、グリケーションと酸

化ストレスは密接な関連性を有すると考えられる。

抗酸化薬による神経障害の治療に関する基礎的な報告には、ビタミン C、ビタミン E、N アセチルシステイン、nuclear factor- κ B (NF- κ B) 阻害薬、poly(ADP-ribose) polymerase 阻害薬など数々あげられるが、これまでの糖尿病患者における臨床試験では、ビタミン E および α リポ酸により神経の電気生理学的検査あるいは自覚症状の改善が報告されている¹⁵⁾。

グリケーション

糖はタンパク質との共存下において非酵素的にタンパク質と結合しグリケーション (非酵素的糖化反応) を引き起こす。糖尿病状態ではグリケーションにより中間糖化生成物や AGEs が過剰に生成され、これらの糖化産物が組織に蓄積することにより神経障害を含めた糖尿病合併症が発症・進展すると考えられている。糖尿病ラットにおける免疫組織学的検討では AGE のひとつであるカルボキシメチルリジンが神経線維、シュワン細胞、神経内小血管の内皮や周皮細胞に蓄積していることが確認されている¹⁶⁾。AGE は神経内血管内皮細胞に対しては一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の産生低下、Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) などのサイトカイン産生増加などを惹起し、神経内細小血管の血流減少を引き起こすが、一方、ニューロンおよびシュワン細胞では Na⁺/K⁺-ATPase 活性低下などの神経機能障害をもたらすと考えられている。

RAGE と神経障害の関連に関しては、RAGE に ligand が結合することにより NF- κ B が活性化され各種の炎症性サイトカインが分泌されること、また RAGE ノックアウトマウスでの検討では streptozotocin (STZ) により糖尿病を誘発しても神経障害を認めないことが報告されている¹⁷⁾。グリケーションを阻止することを目的とした薬剤には AGE 産生阻害薬であるアミノグアニジンや OPB-9515、AGE の架橋を切断する AGE cross-link breaker、可溶性デコイ受容体 (endogenous secretory RAGE: esRAGE) などがあげられる。副作用などの問題もあり、これら薬剤の神経障害に対する臨床成績は報告されていない。

神経栄養因子

神経栄養因子は、神経系細胞の分化、生存や機能維持に重要な役割を持つ内因性の因子である。糖尿病状態における神経栄養因子の低下が神経障害の成因のひとつと考えられており、神経組織におけるインスリン、insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、nerve growth factor (NGF)、neurotrophin3 (NT-3)、ciliary neurotrophic factor (CINF)、glia cell-derived neurotrophic factor (GDNF) などが低下しており、これらの神経栄養因子の投与により神経機能の

改善が報告されている¹⁸⁾。NGFの神経障害に対する臨床試験が行われたが、臨床症状の改善効果が認められなかった。

C-peptide

C-peptideはプロインスリンからインスリンが産生の際の副産物であり、インスリン分泌の指標として用いられている。このC-peptideにインスリン様作用を含めた様々な生理機能を有することが明らかとなっている。1型糖尿病患者における臨床試験においても神経障害を改善することが報告されている¹⁹⁾。我々の基礎的検討では培養不死化シュワン細胞(IMS32細胞)において高グルコースにより細胞増殖能は低下するが、この増殖低下をC-peptideがERK1/2のリン酸化を介して改善した。少なくとも1型糖尿病患者ではC-peptide分泌が枯渇していることから、1型糖尿病の神経障害に対してC-peptideが有効である可能性が考えられる。

インクレチン

糖尿病治療薬としてインクレチン関連薬であるglucagon-like peptide 1 (GLP-1) 受容体作動薬やdipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) 阻害薬が臨床使用されている。これらの薬剤は、インスリンの分泌促進作用やグルカゴン分泌抑制作用により血糖降下作用を発揮する薬剤であるが、血糖降下作用とは別に神経に対する直接保護作用を有し、基礎的研究で糖尿病性神経障害に対しての有効性が報告されている²⁰⁾。STZ糖尿病マウスにおいてGLP-1受容体作動薬であるexendin-4投与により運動および感覚神経伝導速度遅延が有意に改善、さらにexendin-4によるDRGの神経突起伸張作用が確認されている(図4)²¹⁾。さらにgastric inhibitory polypeptide (GIP) ノックアウトマウスによる検討では、ワイルドタイプに比して神経伝導速度遅延や知覚機能障害を認めることから、GIPの神経機能に対する役割の重要性を示唆している²²⁾。

一方、インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬は、血中GLP-1およびGIP濃度を増加させることにより血糖降下作用を発揮するが、DPP-4阻害薬であるvildagliptinもGLP-1やGIPと同様にSTZ糖尿病ラットにおける神経伝導速度遅延および表皮内神経線維密度低下を改善することが報告されている²³⁾。現時点では神経障害に対する臨床研究の報告は認めていないが、今後の検討が期待される。

まとめ

以上、神経障害の成因に基づく治療について概説した。神経障害の成因には多種多様な代謝異常および血流異常が存在する。これまで単一の成因に基づく治療薬では神

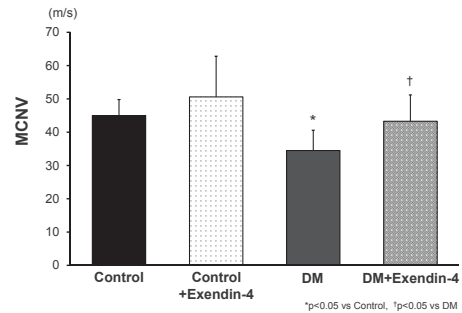


図4 Effect of exendin-4 on MNCV in diabetic mice (DM)²¹⁾

経障害を十分に改善することができなかった事実からも、最初の代謝異常が高血糖とインスリン作用不足であることを考慮すれば、血糖コントロールを正常な血糖プロファイルとなるよう厳格に行い、高血糖の成因となるインスリン分泌不全やインスリン抵抗性などの代謝異常の是正を行い、その上で主要な成因であるポリオール代謝異常、酸化ストレス、グリケーションなどを同時に是正する必要があると考えられる。糖尿病性神経障害の成因の全容は未だ解明されておらず、今後これらの病態が解明されることにより、神経障害の治療法が確立することが期待される。

参考文献

- 1) Little AA, Edwards JL, Feldman EL (2007) Diabetic neuropathies. *Pract Neurol* 7:82–92
- 2) Said G (2007) Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol* 3:331–340
- 3) Nakamura J, Kato K, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Nakashima E, Naruse K, Kasuya Y, Mizubayashi R, Miwa K, Yasuda Y, Kamiya H, Ienaga K, Sakakibara F, Koh N, Hotta N (1999) A protein kinase C-β-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 48:2090–2095
- 4) Obrosova IG (2009) Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta* 1792(10):931–940
- 5) Zenker J, Ziegler D, Chrast R (2013) Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci* 36(8):439–49
- 6) Kato K, Feldman EL, Nakamura J (2014) Pathogenesis of Diabetic Neuropathy From the point of View of Schwann cell Abnormalities. In: Sango K and Yamauchi J (ed) *Schwann Cell Development and Pathology*. Springer Japan, 135–146, ISBN 978-4-431-54763-1, ISBN 978-4-431-54764-8 (eBook)

- 7) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA (1987) Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 316(10):599-606
- 8) Kato K, Thomas TP, Stevens MJ, Greene DA, Nakamura J (1999) 2-Chloroadenosine reverses hyperglycemia-induced inhibition of phosphoinositide synthesis in cultured human retinal pigment epithelial cells and prevents reduced nerve conduction velocity in diabetic rats. *Metabolism* 48(7):827-833
- 9) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, Yoshimura I, Sakamoto N, Shigeta Y (2006) Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 29(7):1538-44
- 10) Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL (1996) Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC β inhibitor. *Science* 272: 728–731
- 11) Koya D and King GL (1998) Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47: 859–866
- 12) Kamiya H, Nakamura J, Hamada Y, Nakashima E, Naruse K, Kato K, Yasuda Y, Hotta N (2003) Polyol pathway and protein kinase C activity of rat Schwannoma cells. *Diabetes Metab Res Rev* 19(2):131-139
- 13) Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL (2011) Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets *Nat Rev Neurol* 7(10):573-583
- 14) Sango K, Yanagisawa H, Kato K, Kato N, Hirooka H, Watabe K (2008) Differential effects of high glucose and methylglyoxal on viability and polyol metabolism in immortalized adult mouse Schwann cells. *Open Diabetes J* 1:1-11
- 15) Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Strokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D; SYDNEY Trial Study Group (2003) The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 26(3):770-776
- 16) Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S (2008) Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 14(10):953-961
- 17) Toth C, Rong LL, Yang C, Martinez J, Song F, Ramji N, Brussee V, Liu W, Durand J, Nguyen MD, Schmidt AM, Zochodne DW (2008) Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 57(4):1002-1017
- 18) Christianson JA, Ryals JM, McCarson KE, Wright DE (2003) Wright Beneficial actions of neurotrophin treatment on diabetes-induced hypoalgesia in mice. *J Pain* 4:493–504
- 19) Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, Jonsson B, Lindström P, Wahren J (2003) Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 52:536-541
- 20) Doring MJ1, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN (2003) Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 9:1173–1179
- 21) Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J (2011) Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 60(9): 2397-406
- 22) Okawa T, Kamiya H, Himeno T, Seino Y, Tsunekawa S, Hayashi Y, Harada N, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y, Oiso Y, Nakamura J (2014) Sensory and motor physiological functions are impaired in gastric inhibitory polypeptide receptor-deficient mice. *J Diabetes Investig* 5(1): 31-7
- 23) Jin HY, Liu WJ, Park JH, Baek HS, Park TS (2009) Effect of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor (Vildagliptin) on peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Med Res* 40(7): 536-44