

図1 DPNにおける解糖系側副経路の関与
 グルコースは糖輸送担体により細胞内に取り込まれる。解糖系により代謝を受けるが、高血糖状態ではポリオール代謝、ペントースリン酸回路、ヘキサミン経路、AGEs経路、PKC経路、嫌気性経路とさまざまな側副経路が活性化される。その結果、DPNの病態が形成されていく。
 AGEs : advanced glycation end products, PKC : protein kinase C, TCA : tricarboxylic acid

は、解糖系代謝物の蓄積が確認されている。したがって、糖尿病による末梢神経での GLUT の発現、機能低下はあるとしても部分的である可能性が高い。

解糖系には複数の側副経路（ポリオール経路、ヘキサミン経路、PKC 経路、最終糖化産物〔AGEs〕経路、ペントースリン酸回路、嫌気性経路）が存在する（**図1**）。末梢神経において、非糖尿病状態では側副経路へのグルコースの流入は多くない。しかしながら、糖尿病状態においては、細胞内、解糖系へのグルコース流入が増加する。その結果、解糖系側副経路が活性化される。たとえばポリオール経路へのグルコース流入量は3~4倍になることが知られている。側副経路の活性化によるDPNの病態への関与は各経路により異なり、その発症、形成の促進、もしくは抑制など多方面に関与していると考えられている。

解糖系側副経路とDPNの成因

ポリオール経路

ポリオール経路では律速酵素であるアルドース還元酵素により nicotinamide adenine di-phosphate (NADPH) が NADP^+ に変換されると同時に、グルコースからソルビトールが産生される（**図2**）。アルドース還元酵素の活性化は NADPH の消費、その結果として抗酸化作用の低下を起し、酸化ストレスが増加する。さらにソルビトール脱水素酵素により、 NAD^+ が NADH に変換されると同時に、ソルビトールがフルクトースとなる。その結果、細胞内浸透圧の不均衡が生じ、浸透圧ストレス、それに続くミオイノシトールとタウリンの流出が起こる。ミオイノシトールの不足は Na^+/K^+ ATPase の活性低下につながり、細胞機能低下を引き起こす。さらにミオイノシトールの不足はジアシルグリセロール (DAG) 産生を亢進する。アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) は DPN の病態を利用した治療薬として唯一、本邦で臨床

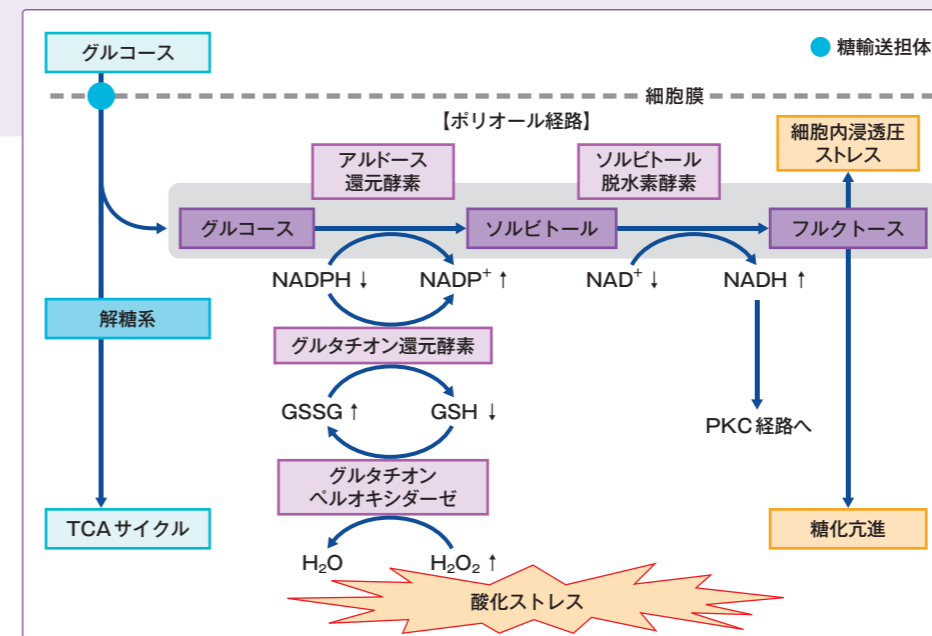


図2 ポリオール経路
 細胞内に輸送されたグルコースはアルドース還元酵素によりソルビトールに変換される。その際 NADPH が NADP^+ に変換される。この変化は最終的に過酸化水素の産生を増加させ、酸化ストレスを増強する。またソルビトールはソルビトール脱水素酵素によりフルクトースに変換される。フルクトースは細胞内浸透圧の増加、糖化を受け、末梢神経系に傷害性に働く。また、その反応で産生される NADH は PKC の活性化を促進する。
 NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form, NADP^+ : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAD^+ : nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form, GSSG : glutathione disulfide, GSH : Glutathione

を阻止できる。それに対し、2型糖尿病では脂質異常症の関与もあるため、血糖管理だけではその発症進展は抑制できない²⁾。

末梢神経では糖輸送担体である glucose transporter (GLUT) 1と3によりグルコースは細胞内に輸送される。GLUT1とGLUT3は脂肪組織などに発現するGLUT4と異なり、インスリン作用から独立してグルコースを輸送する。輸送されたグルコースは解糖系において代謝を受ける。解糖系はグルコース代謝における基本の経路である（**図1**）。解糖系ではグルコースは順次リン酸化されていくことにより代謝される。可逆的の反応が大部分であるが、ヘキソキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、ピルビン酸キナーゼによって触媒される反応は不可逆的である。最終代謝産物であるピルビン酸は好気性代謝においてミトコンドリアのクエン酸経路に送り込まれる。一方、嫌気性経路では乳酸となって、細胞外に放出される。糖尿病の脂肪組織などではインスリン抵抗性に伴ってGLUT4の機能低下が起き、糖の取り込みが低下する。しかしながら、DPNにおける末梢神経系の GLUT の変化は明らかではない。筆者らのストレプトゾトシン (STZ) 誘発1型糖尿病モデルにおける坐骨神経を用いたメタボローム解析で

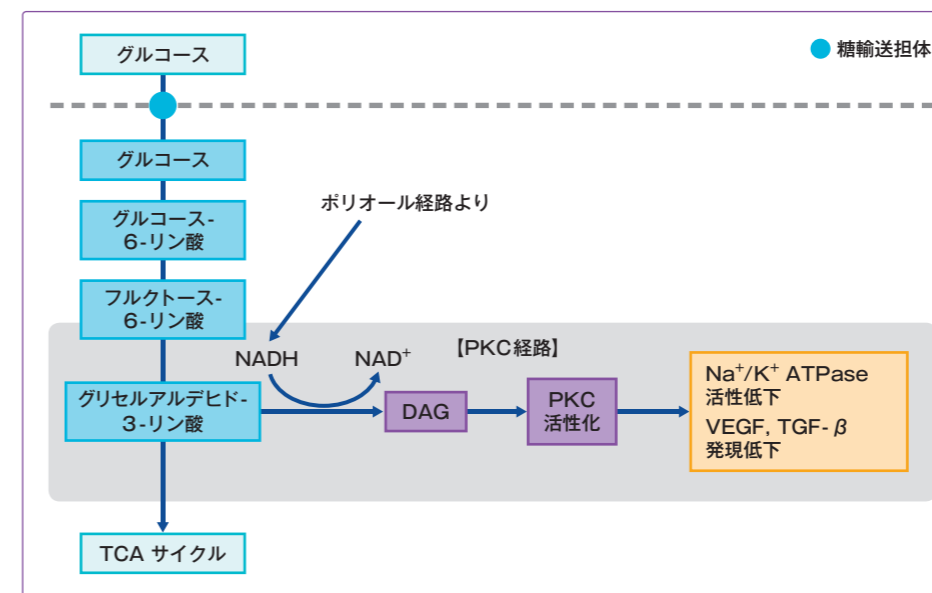


図3 PKC経路
 グリセルアルデヒド-3-リン酸からポリオール経路から産生されたNADHを補酵素とし、DAGが産生される。DAGの蓄積は、PKCの活性化を引き起こす。PKCの活性化は Na^+/K^+ ATPaseの活性低下、VEGFやTGF- β の発現低下を惹起し、虚血、低酸素となる。
 DAG : ジアシルグリセロール, VEGF : vascular endothelial growth factor, TGF- β : transforming growth forming factor- β

応用されている。Hotta らの検討では、ARIにより、糖尿病症例における神経伝導速度の低下を有意に抑制した³⁾。しかしながら、HbA1cが7%より高い症例ではARIの有意な効果を見出すことはできなかった。このことは、ポリオール経路を阻害しても他の解糖系の側副経路にグルコースが流入し、DPNを進展させている可能性が考えられる。また、欧米における臨床試験ではARIのDPNに対する効果は実証されていない。肥満、脂質異常症が多い欧米人と日本人では、DPNの病態の違いが存在する可能性がある。

PKCの活性化

PKCはセリン/スレオニンキナーゼの一種であり、多くの細胞シグナル経路に関連し、細胞増殖、分化、細胞死に関与している。高血糖状態の持続は解糖系の中間産物であるグリセルアルデヒド-3-リン酸の産生を増加し、フォスファチジン酸を経てDAGの蓄積をもたらす。また、前述したポリオール経路の活性化もNADH/ NAD^+ 比の上昇によってもDAG産生の亢進をもたらす可能性がある。DAGの蓄積は、PKCの活性化を引き起こす（**図3**）。DPNにおけるPKCの活性化は臓器、