

生活習慣病治療のパラダイムシフト — 慢性炎症を標的とした治療戦略 —

四方 賢一

岡山大学病院 新医療研究開発センター

キーワード：生活習慣病，メタボリック症候群，糖尿病，炎症，心血管疾患

A new paradigm for the treatment of lifestyle-related diseases : Microinflammation as a novel therapeutic target

Kenichi Shikata

Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital

緒言

糖尿病や高血圧，脂質異常症は，その成因に生活習慣の変化が強く関与することから生活習慣病と呼ばれる。これらの疾患は，心筋梗塞や脳梗塞をはじめとする心血管疾患や，糖尿病性腎症などの糖尿病血管合併症の原因となり，国民の健康寿命や生活の質に強く関わっている。中でも，糖尿病の患者数は世界中で激増を続けており，2007年に行われた厚生労働省による糖尿病実態調査の結果，わが国の成人の糖尿病人口は，耐糖能異常まで含めると2,200万人と推計されている。糖尿病は，現在世界共通の社会問題であり，国連は2006年に「Unite for Diabetes」を宣言し，AIDSと同様に世界中が協調して糖尿病対策を行う必要性を強く訴えている。わが国においても2005年より，厚生労働省の主導のもと，日本医師会，糖尿病学会，糖尿病協会の

3団体が糖尿病対策推進会議を各県に組織して，地方自治体とともに糖尿病対策を推進していることは周知のところであり，岡山県においても，糖尿病や合併症の実態調査¹⁾，糖尿病地域連携診療システムの構築，啓発活動，教育活動などを行っている。

我々はこれまで，糖尿病血管合併症，特に糖尿病性腎症の成因の解明と新しい治療法の開発を目指した研究を続けてきた。動脈硬化の成因に炎症が関与することは，1990年代にRossらによって提唱された説であるが²⁾，我々は，糖尿病性腎症患者の病理組織に炎症を示す所見が見られることから，腎症の成因に炎症が関与するとする仮説を提唱して研究を進めてきた。近年，腎障害の指標であるアルブミン尿が心血管疾患の予知因子となることが明らかにされ，この現象は「心腎連関」と呼ばれ注目を集めている。我々は，この心腎連関のメカニズムにも炎症が関与することを明らかにしたが，さらに，近年，内臓肥満に伴うメタボリック症候群の成因にも炎症が関与することが明らかとなった。これらの知見は，生活習慣病治療に対する考え方に大きな変化をもたらしつつある。

平成23年10月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-6508 FAX：086-235-6510

E-mail：shikata@md.okayama-u.ac.jp

— ◆ プロフィール ◆ —



昭和60年 岡山大学医学部卒業

平成4年 岡山大学大学院医学研究科修了

平成4年 岡山大学医学部第三内科 助手

平成9年 岡山大学医学部附属病院第三内科 講師

平成9年～10年 米国ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター 客員准教授

平成16年 岡山大学病院治験センター 副センター長（兼任）

平成18年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 助教授

平成19年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 准教授

平成21年 岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 診療科長

平成22年 岡山大学病院新医療研究開発センター 教授

本稿では、生活習慣病の主要な疾患であるメタボリック症候群、糖尿病、脂質異常症、高血圧に伴う血管障害の共通の病態として炎症（microinflammation）が存在し、これを制御することにより心血管疾患や糖尿病性血管合併症の予防が可能になるとする、我々が進めている研究・開発の方向性を述べる。

糖尿病血管合併症の疫学と病態

糖尿病はインスリン作用不足による慢性的な高血糖をきたす疾患であり、長期間の高血糖の持続により全身の様々なレベルの血管が障害される。糖尿病に特有の血管合併症は、腎症、網膜症、神経障害の3疾患であり（3大合併症）、毛細血管レベルの細い血管が障害されるため細小血管障害と呼ばれる。腎症は、末期腎不全の最大の原因疾患であり、年間16,000人余りが慢性透析療法に導入されている。腎症の診断は早期には尿中に排泄される微量なアルブミンの増加（微量アルブミン尿）を測定することによって行われ、アルブミン尿の増減は腎症の発症・進展の重要な指標である。また、網膜症による失明は年間3,000人余りとされ、これは成人の失明の原因疾患の第2位となっている。

一方、動脈硬化によって起こる心筋梗塞や脳梗塞、閉塞性動脈硬化症（ASO）も糖尿病の重要な合併症であり、大血管障害と呼ばれる。これらの疾患は糖尿病がなくても発症するが、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べてその発症リスクが約3倍に上昇する。心血管疾患は日本人の死因の重要な位置を占め、さらに脳血管

障害は、高齢化社会で問題となる寝たきりの最大の原因疾患となっている。

動脈硬化の成因と炎症

動脈硬化巣においては、酸化ストレスが亢進し、酸化LDLや変性LDLが蓄積し、内皮細胞下にプラークが形成される。内皮細胞の活性化とケモカインの増加により、局所に単球が浸潤し活性化マクロファージとなる。マクロファージからのPDGFをはじめとするサイトカインの産生により、中膜平滑筋細胞が内膜に遊走して増殖することにより、内膜の肥厚が起こる。一方、マクロファージはプラークの変性LDLを貪食して泡沫化するが、この際に蛋白分解酵素であるmatrix metalloproteinaseを産生することにより、プラークが破綻し、血栓が形成される。このように、慢性的な内膜の肥厚と、急性の心血管イベントの両者に、炎症が深く関与している（図1）。

糖尿病性腎症の成因

糖尿病性腎症の成因として最上流に位置するものは高血糖であり、高血糖から腎障害に至る過程には様々な経路が存在する。すなわち、高血糖に起因する細胞内代謝異常や糸球体高血圧・糸球体過剰濾過、終末糖化産物（AGEs）の生成、ポリオール経路の活性化、protein kinase C（PKC）の活性化、酸化ストレス、レニンアンジオテンシン系の亢進などにより、糸球体内の細胞外基質増加やメサンギウム領域増大などの器質

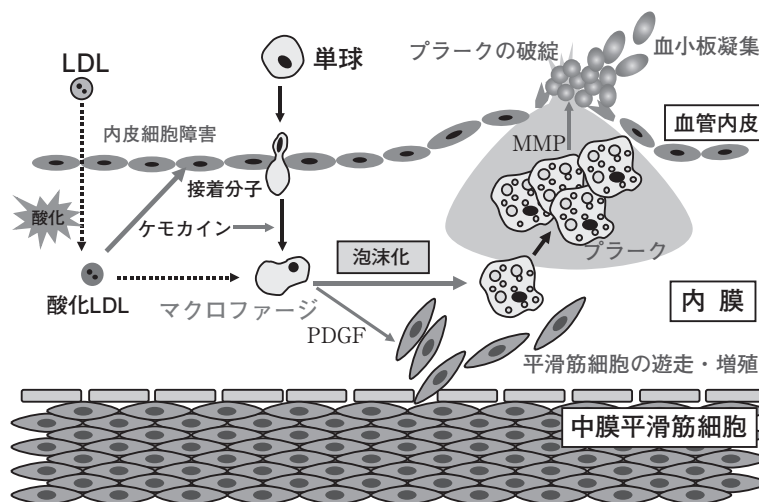


図1 動脈硬化のメカニズム
動脈硬化巣に浸潤したマクロファージから産生されるPDGFなどのサイトカインとMMPにより、内膜の肥厚とプラークの破綻が引き起こされる。

的異常が起こり、その結果として腎臓に機能的および組織学的異常が引き起こされる³⁻²⁴⁾。さらに我々は、これらのメカニズムに加えて、腎組織に起こる軽度の炎症が、腎症の進展に対する加速因子として重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた²⁵⁾(図2)。

糖尿病性腎症の成因と炎症

糖尿病性腎症における炎症細胞の浸潤は、糸球体腎炎の腎組織に比較すると目立たないために、従来あま

り注目されてこなかった。しかしながら、腎症患者の腎生検組織を免疫組織学的に検討すると、糸球体や間質におけるマクロファージの数は、正常な腎組織に比較して明らかに増加している(図3 a, b)。マクロファージは抗原提示作用、貧食作用、サイトカイン・成長因子の産生など多彩な機能を持ち、免疫反応など生体防御に重要な役割を担っている。しかしその一方で、活性化マクロファージは局所で炎症性サイトカイン、成長因子、プロテアーゼや一酸化窒素(NO)を放出す

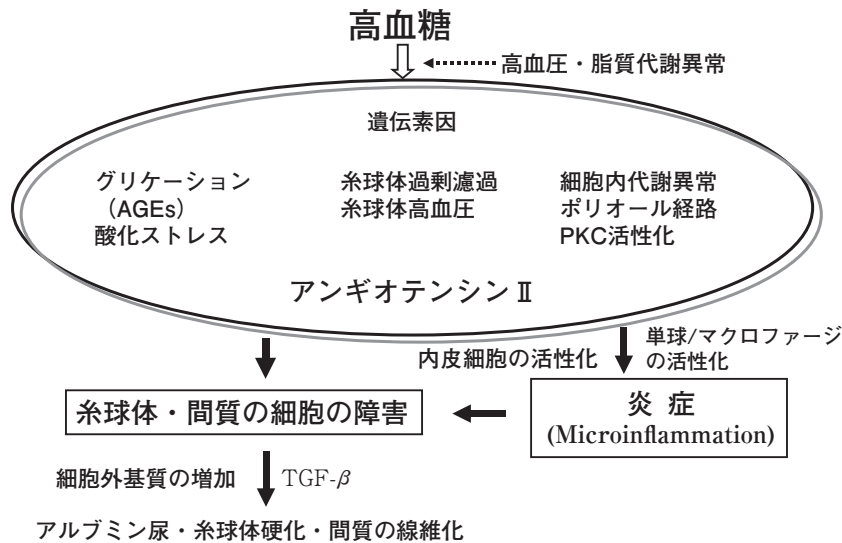


図2 糖尿病性腎症の進展メカニズム

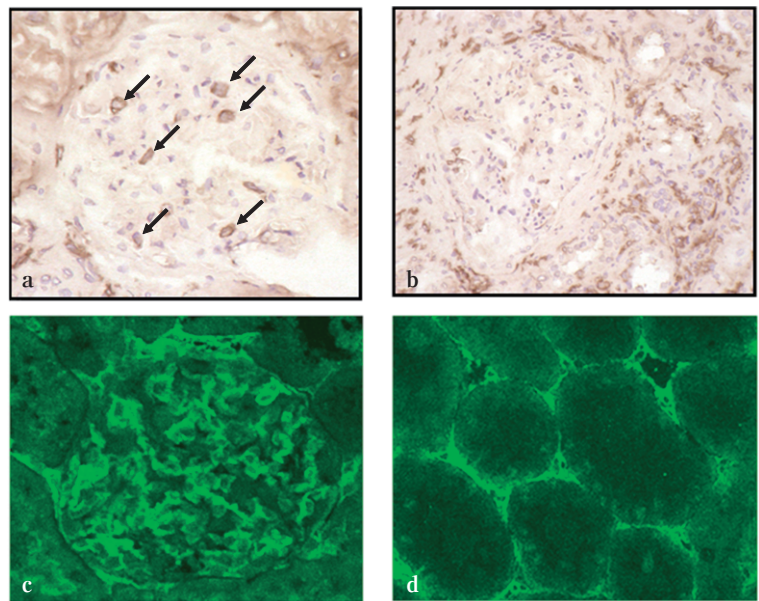


図3 a, b: 糖尿病性腎症の腎組織におけるマクロファージの浸潤 (a. 糸球体 b. 間質), c, d: 糖尿病ラットの腎組織に発現する ICAM-1 (c. 糸球体 d. 間質)

ることにより、組織傷害の重要な進展因子となる。

Furutaらは、糖尿病性腎症患者の腎組織に見られる白血球を詳細に解析し、マクロファージの浸潤は糸球体障害が中等度に進行した症例に多く認められ、高度に糸球体硬化が進行した例にはむしろ少ないと報告した²⁶⁾。このことは、マクロファージが腎症の進展過程に関与していることを示唆している。一方、我々も、糖尿病性腎症患者の腎組織には、糸球体のみならず間質にも多くのマクロファージの浸潤が認められることを報告した²⁷⁾(図3)。糖尿病性腎症では、糸球体病変のみならず尿細管・間質病変が認められ、特に間質の線維化は腎症の予後に強く相関する。間質に浸潤したマクロファージは、間質の線維化の成因に重要な役割を果たしているものと推測される。

炎症巣への白血球の浸潤は、白血球と内皮細胞の両者に発現する細胞接着分子間の結合と、ケモカインによって誘導される。我々は、糖尿病性腎症患者の腎組織では、糸球体や間質の小静脈にICAM-1とE-, P-セレクチンの発現が亢進していることを見出した²⁷⁾。一方、streptozotocinで膵β細胞を破壊することによって糖尿病を誘発したラットの腎臓には、糖尿病誘発後1週間以内にICAM-1の発現とマクロファージの浸潤が見られ、6ヵ月以上持続する(図3c, d)。インスリンで血糖を正常化することによってICAM-1の発現とマクロファージの浸潤は抑制され、抗ICAM-1抗体を投与するとマクロファージの浸潤が抑制されることから、高血糖に伴って糸球体と間質の内皮細胞にICAM-1の発現が増加し、マクロファージの浸潤を誘導していると考えられる²⁸⁾。これらの接着分子は、糸球体と間質へのマクロファージの浸潤を誘導していると考えられる。一方、糖尿病性腎症患者の腎生検組織には、MCP-1やIL-6などのケモカイン、サイトカインも発現が増加していることも報告されている。腎組織におけるICAM-1の発現は、腎不全や間質障害モデル動物の腎組織にも見られる²⁹⁻³¹⁾。

糖尿病状態の内皮細胞にICAM-1の発現が誘導されるメカニズムには、1) 浸透圧の上昇、2) 酸化ストレス、3) 血管内皮細胞上の受容体(RAGE)を介したAGEsの刺激、4) 糸球体内の血行動態の変化(血流の増加)によるshear stressの亢進、5) protein kinase Cの活性化などが関与することが知られている。糖尿病患者の腎臓では、おそらくこれらのメカニズムが複合的に関与してICAM-1の発現が亢進する

ものと考えられる。Nishiboriらは、AGEが炎症を引き起こす原因の一つとなることを明らかにしている³²⁾。

糖尿病性腎症の腎組織に浸潤するマクロファージは、腎症の成因にどのように関与しているのだろうか？我々は、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(KO)マウスにストレプトゾトシンで糖尿病を誘発し、6ヵ月間観察して腎症の変化を検討し³³⁾、その結果、ICAM-1 KOマウスではwild typeマウスと比較して、アルブミン尿の増加が抑制された。腎組織では、wild typeマウスでは糸球体と間質にマクロファージの浸潤を認めたが、ICAM-1 KOマウスではマクロファージの浸潤が著明に抑制されていた。組織学的には糸球体肥大、メサングウム基質の増加、間質の線維化が抑制され、腎臓におけるTGF-βとIV型コラーゲンの発現も低下していた。従って、腎組織に浸潤したマクロファージはTGF-βなどのサイトカインを介してIV型コラーゲンをはじめとする細胞外基質の産生を亢進させると考えられる。以上の成績より、マクロファージを中心とする炎症は、腎症の進展の加速因子として重要な役割を果たしていると考えられる。

我々は、炎症をターゲットとした新しい治療薬の開発を行うために、DNAマイクロアレイを用いて、糖尿病性腎症の腎組織に特異的に発現が増加する炎症関連分子を探索した。その結果、osteopontin, scavenger receptor-A (SR-A), cholecystokininなどの分子が、糖尿病性腎症の進展に関与していることが見出された^{34,35)}。SR-Aは1990年にKodamaらによってクローニングされ、変性リポ蛋白や糖化変性リポ蛋白の除去、アポトーシス細胞の除去、細菌などからの生体防御、細胞接着、細胞内シグナルなど幅広い生理機能を持つことが知られている³⁰⁾。我々は、SR-A KOマウスに糖尿病を誘発し、腎障害の変化を検討した³⁴⁾。その結果、SR-A KOマウスでは1ヵ月後のアルブミン尿は、対照のWTマウスと同様に増加したが、その後のアルブミン尿の増加は有意に抑制されていた。腎組織では、WTマウスでは糸球体と間質にMφの浸潤を認めたが、SR-A KOマウスではMφの浸潤は著明に抑制されていた。また、組織学的には糸球体肥大、メサングウム基質増加、間質の線維化が抑制され、腎臓におけるTGF-βとIV型コラーゲンの発現も低下していた。この結果はICAM-1 KOマウスの場合と類似しており、SR-Aが腎組織へのマクロファージの遊走を誘導する分子で

あることが推測された。そこで、培養マクロファージ（THP-1細胞）と血管内皮細胞（HUVEC）を用いて、SR-Aの機能を解析した。その結果、SR-Aはマクロファージと内皮細胞の接着には関与しておらず、マクロファージとIV型コラーゲンなどの細胞外基質との接着に関与していることが明らかとなった。従って、SR-AはICAM-1とは別のメカニズムで動脈硬化巣や腎組織へのマクロファージの浸潤に関わっており、動脈硬化や腎症における炎症を抑制するための標的分子になると考えられる。

心腎連関と炎症

近年の大規模な疫学研究の結果より、アルブミン尿が冠動脈疾患の重要な危険因子となることが明らかになり、心腎連関と呼ばれ注目を集めている。心腎連関のメカニズムにはいくつかの要因が関与していると思われるが、その中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。CRP（hsCRP）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た事実であるが、活性化マクロファージから産生されるIL-18の血中濃度

が冠動脈イベントの予知因子となることが報告されている。我々は2型糖尿病患者の血液中、尿中IL-18濃度を測定した。その結果、血中IL-18濃度は動脈硬化の指標であるIMT、baPWVのみならずアルブミン尿（AER）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した。さらに、血中・尿中IL-18濃度はアルブミン尿の増加と正相関することも明らかとなり³⁶⁾、IL-18は冠動脈疾患のみならず腎症の進展予知因子となることが示唆された（図4）。これらの事実は、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の活性化に伴う炎症という共通の病態が存在し、アルブミン尿はそのサロゲートマーカーとして有用な指標になると考えられる。

Microinflammation

典型的な炎症性疾患の病態は、発赤・腫脹・疼痛・変形・機能障害を主徴とするものであり、血清学的にはCRPの上昇や赤沈の亢進を伴い、関節リウマチや血管炎などが代表的な炎症性疾患である。これに対して、動脈硬化や糖尿病性腎症に見られる「炎症」は、従来の炎症の概念とは異なり、血管壁を主座とする軽度の

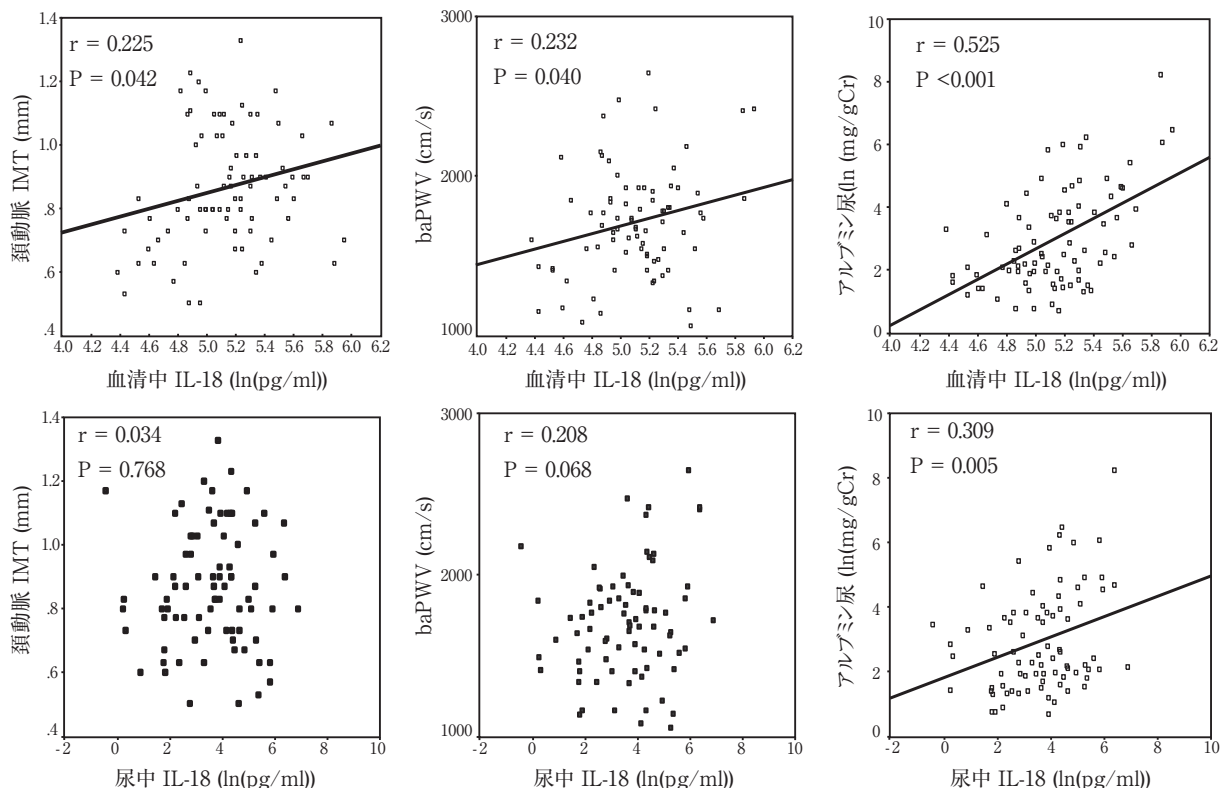


図4 2型糖尿病患者における血液・尿中IL-18濃度と頸動脈IMT, PWV, アルブミン尿の相関（文献36より引用）

慢性炎症であり、CRPの上昇も高感度測定キットで検出されるレベルであることから（高感度CRP）我々は両者を区別するために microinflammation と呼んでいる。Microinflammation の基本的病態の一つは内皮細胞障害（内皮細胞の活性化）であり、他の炎症性疾患と同様に血管壁に細胞接着分子、ケモカインの発現亢進とマクロファージの浸潤を認める。

メタボリック症候群と炎症

近年の多くの疫学研究により、内臓肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧が心血管死の重要な危険因子であることが明らかとなった。メタボリック症候群は、内臓脂肪の蓄積を背景として、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧から動脈硬化を引き起こす病態を指す。内臓肥満からインスリン抵抗性や動脈硬化が起こるメカニズムとして、内臓脂肪細胞の肥大によるTNF- α などの炎症性サイトカインの産生増加と、抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンなどのアディポサイトカインの減少が注目されてきた。最近、内臓脂肪組織にマクロファージの浸潤が見られることが明らかとなり、さらに、肥満マウスの内臓脂肪組織にMCP-1の発現が増加すること、MCP-1ノックアウトマウスに高脂肪食を与えて肥満させても、耐糖能異常やインスリン抵抗性が抑制されることが報告された。

内臓肥満による炎症が起こるメカニズムの一つが、ケモカインであるMCP-1の発現増加であることは上記の研究により明らかとなったが、内臓脂肪組織にマクロファージの浸潤を誘導する接着分子は不明のままであった。そこで我々は、高脂肪食負荷マウスと、自然発症肥満マウス（db/dbマウス）の2種類の肥満マウスの内臓脂肪と、正常マウスの内臓脂肪組織における遺伝子発現プロファイルを、DNAマイクロアレイを用いて比較し、肥満マウスの内臓脂肪に特異的に発現が増加する細胞接着分子を探索した。その結果、セレクチンのリガンド分子であるPSGL-1（P-selectin glycoprotein ligand-1）が、二つの肥満マウスの内臓脂肪に共通して過剰発現していることを発見した。PSGL-1は血管内皮細胞と白血球の両方に発現し、3種類のセレクチン分子（P-, L-, E-）のいずれに対しても結合活性を持つ。免疫染色とflow cytometryなどの解析結果より、肥満マウスの内臓脂肪の血管内皮細胞に発現が増加することが明らかになった。そこで我々は、PSGL-1ノックアウトマウスと正常マウスに

高脂肪食を負荷して肥満を誘発し、両者の耐糖能を比較した。その結果、PSGL-1 KOマウスでは、高脂肪食負荷により肥満が起こり、高脂肪食を負荷した正常マウスと体重には有意差を認めなかった。ところが、PSGL-1 KOマウスでは、内臓脂肪へのマクロファージの浸潤や炎症性サイトカインの発現が有意に抑制されており、インスリン抵抗性は軽く、耐糖能は有意に改善していた³⁷⁾。これらの結果より、内臓脂肪組織へのマクロファージの浸潤には、PSGL-1が関与していることが示された。興味深いことに、ほぼ同時期に、我々と同様の成績が海外からも報告されている。従って、メタボリック症候群による内臓脂肪組織の炎症を制御することにより、インスリン抵抗性や動脈硬化を予防することが可能になると考えられ、PSGL-1は有望な治療ターゲットである。

Microinflammation を標的とした育薬と創薬

上述のように、炎症はメタボリック症候群や糖尿病をはじめとする生活習慣病に伴う血管障害の成因に重要な役割を果たしている。従って、炎症を制御することによって、これらの疾患を抑制できる可能性がある（図5）。

炎症を抑制する薬剤によって、糖尿病性腎症をはじめとする血管疾患の進展を抑制できることは、多くの動物モデルにおいて明らかにされている。我々は、免疫抑制薬であるメトトレキサート³⁸⁾や抗炎症効果を持つマクロライド系抗生剤（エリスロマイシン）^{39,40)}は、糖尿病ラットや糖尿病患者の腎臓における炎症を抑えることによって腎障害の進展を抑制することを報告した。一方、現在、糖尿病、高血圧や脂質異常症の治療に用いられている薬剤の中に、本来の作用とは独立した抗炎症作用を持つ薬剤がある。降圧薬であるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）は、降圧作用とは独立した抗炎症作用を持つことが知られており、我々もARBが培養マクロファージからのケモカインの産生を抑制することを確認している⁴¹⁾。高コレステロール血症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）も、メバロン酸経路の下流にあるsmall G proteinであるRhoやRasの経路を抑制することにより、コレステロール低下作用とは独立した抗炎症効果を示す。我々は、糖尿病ラットにスタチンを投与して腎症に対する効果を検討した。その結果、スタチンは腎臓におけるNF- κ Bの活性化やICAM-1の発現とマクロファージの浸

潤を抑制することにより、腎症の進展を抑制した⁴²⁾。スタチンは既に臨床においても抗炎症作用が確認されており、例えば JUPITER study では、hsCRP が高値で、心血管イベント発症歴がなく、LDL の上昇も認めない対象者にスタチンを投与することにより、hsCRP の低下とともに心血管イベントの有意な抑制効果を認めている。インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン⁴³⁻⁴⁴⁾は、PPAR- γ アゴニストとして NF- κ B 活性化の抑制による抗炎症効果を介して、糖尿病ラットにおいて腎保護効果を示す⁴³⁻⁴⁴⁾。また、PPAR- δ アゴニストも糖尿病ラットに対して同様の効果を示した⁴⁵⁾。

また、昨年より、新たな糖尿病治療薬として、glucagon like protein-1 (GLP-1) 受容体作動薬が臨床応用された。GLP-1 は膵 β 細胞の受容体に作用してインスリン分泌を促進することによって血糖低下作用を発揮する薬剤であるが、GLP-1 受容体は膵臓以外の臓器にも広く発現している。我々は、GLP-1 受容体が腎糸球体内皮細胞と単球/マクロファージに発現するこ

とを発見した。さらに、GLP-1 受容体アゴニストである exendin-4 (Ex-4) が、in vitro において、内皮細胞における ICAM-1 の発現と、マクロファージの TNF- α と IL-1 の発現を抑制することを確認した⁴⁶⁾。そこで、streptozotocin を投与して糖尿病を誘発したラットに Ex-4 を 8 週間投与したところ、HbA1c、摂餌量、体重、血圧への Ex-4 投与による影響は認めなかったものの、尿中アルブミン排泄増加および糸球体過剰ろ過を有意に抑制した。腎組織では、糸球体肥大、メサンギウム領域増大、糸球体内への M ϕ 浸潤を抑制し、ICAM-1 や IV 型コラーゲン発現を抑制した。また、酸化ストレスに関する検討では、NOX4 と 8-OHdG の糸球体内の発現を抑制し、同様に、転写因子である NF- κ B 活性も抑制した。これらのことから、Ex-4 は GLP-1 受容体を介して抗炎症作用を示し、糖尿病による腎障害を抑制することが明らかとなった。これらの薬剤は、生活習慣病に伴う血管障害の治療に有用な薬剤と考えられる (表 1)。

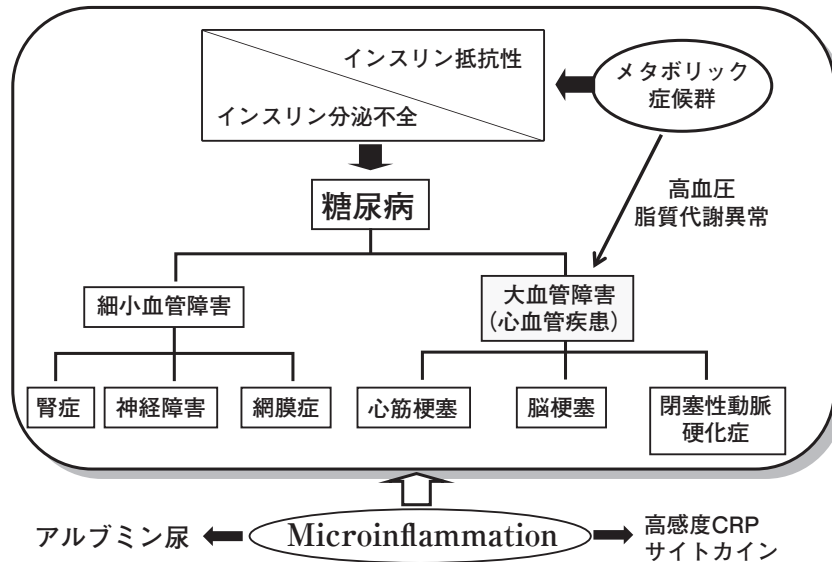


図 5 生活習慣病の病態と Microinflammation

表 1 抗炎症作用を介してアルブミン尿を抑制する薬剤

1. Statin (Cerivastatin)	Usui H et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> , 2003
2. Thiazolidinedione (Pioglitazone)	Ohga S et al. <i>Am J Physiol, Renal Physiol</i> , 2007
3. ACE inhibitor, ARB	Tone A et al. <i>JRAAS</i> , 2007
4. Immunosuppressant (Methotrexate)	Yozai K et al. <i>J Am Soc Nephrol</i> , 2005
5. Macrolide (Erythromycin)	Tone A et al. <i>Diabetologia</i> , 2005, <i>Clin Exp Nephrol</i> , 2011
6. GLP-1 receptor agonist (Exendin-4)	Kodera R et al. <i>Diabetologia</i> , 2011
7. PPAR- δ agonist	Matsushita Y et al. <i>Diabetes</i> , 2011

一方、上述のように、メタボリック症候群や糖尿病性腎症における炎症の成立に関与する分子として、MCP-1 や ICAM-1, SR-A, PSGL-1 などが明らかになっており、これらの分子は有望な創薬のターゲットと考えられる。既に、MCP-1 阻害薬は臨床治験の段階に入っているが、我々は PSGL-1 をはじめとする抗炎症薬のシーズを基にした新たな治療薬の開発を進めている。

おわりに

生活習慣病の代表的疾患である肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧に伴って起こる血管合併症の共通の成因として、microinflammation が関与している。従って、これらの疾患の治療には、血糖、血圧、脂質の管理を行うと同時に、炎症を制御することが必要であると考えられる。生活習慣病治療に関する研究開発の方向性として、既に、臨床で使用されている治療薬の中から、抗炎症作用を持つ薬剤の適応を拡大する（育薬）とともに、microinflammation が成立する分子メカニズムを解明して、PSGL-1 をはじめとする新しいシーズからの新薬の開発（創薬）を目指した研究を進めて行きたいと考えている。

謝 辞

稿を終えるに当たり、私の指導者である岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学教室の横野博史教授に深謝いたします。また、本研究を遂行して頂いた多くの大学院生、研究生、教室員の皆様に謝意を表します。

文 献

- 1) 四方賢一, 田中茂人, 末長 敦, 岡崎 悟, 加来浩平, 岡山県糖尿病対策推進協議会: 岡山県における足チェックシートを用いた糖尿病神経障害および足病変の実態調査. 医学のあゆみ (2009) 230, 565-570.
- 2) Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med (1999) 14, 115-126.
- 3) Makino H, Yamasaki Y, Haramoto T, Shikata K, Hironaka K, Ota Z, Kanwar YS: Ultrastructural changes of extracellular matrices in diabetic nephropathy revealed by high resolution scanning and immunoelectron microscopy. Lab Invest (1993) 68, 45-55.
- 4) Makino H, Shikata K, Hayashi T, Wieslander J, Haramoto T, Hirata K, Wada J, Yoshida T, Yoshioka K, Ota Z: Immunoreactivity of the JK-132 monoclonal antibody directed against basement membrane collagen in normal and diabetic glomeruli. Virchows Arch (1994) 424, 235-241.
- 5) Makino H, Shikata K, Wieslander J, Wada J, Kashihara N, Yoshioka K, Ota Z: Localization of fibril/microfibril and basement membrane collagens in diabetic glomerulosclerosis in type 2 diabetes. Diabet Med (1994) 11, 304-311.
- 6) Makino H, Shikata K, Hironaka K, Kushiro M, Yamasaki Y, Sugimoto H, Ota Z, Araki N, Horiuchi S: Ultrastructure of nonenzymatically glycosylated mesangial matrix in diabetic nephropathy. Kidney Int (1995) 48, 517-526.
- 7) Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Ota K, Ota Z: Upregulation of insulin-like growth factor receptor gene in experimental diabetic rat glomeruli. J Diabetes Complications (1995) 9, 262-264.
- 8) Shikata K, Makino H, Sugimoto H, Kushiro M, Ota K, Akiyama K, Araki N, Horiuchi S, Ota Z: Localization of advanced glycation endproducts in the kidney of experimental diabetic rats. J Diabetes Complications (1995), 269-271.
- 9) Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, Kanao K, Sekikawa T, Shikata K, Nagai R, Ota Z: Phenotypic changes of the mesangium in diabetic nephropathy. J Diabetes Complications (1995) 9, 282-284.
- 10) Hirata K, Shikata K, Makino H, Hayashi T, Ota Z: Immunohistological localization of the novel epitope related to type IV collagen in normal and diseased renal tissues. J Pathol (1995), 407-413.
- 11) Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Ota K, Ota Z: Increased gene expression of insulin-like growth factor-I receptor in experimental diabetic rat glomeruli. Nephron (1996) 72, 648-653.
- 12) Makino H, Shikata K, Kushiro M, Hironaka K, Yamasaki Y, Sugimoto H, Ota Z, Araki N, Horiuchi S: Roles of advanced glycation end-products in the progression of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant (1996) 11, S76-80.
- 13) Akiyama K, Shikata K, Sugimoto H, Matsuda M, Shikata Y, Fujimoto N, Obata K, Matsui H, Makino H: Changes in serum concentrations of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and type IV collagen in patients with various types of glomerulonephritis. Res Commun Mol Pathol Pharmacol (1997) 95, 115-128.
- 14) Kushiro M, Shikata K, Sugimoto H, Ikeda K, Horiuchi S, Makino H: Accumulation of N-sigma-(carboxy-methyl) lysine and changes in glomerular extracellular matrix components in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat: a model of spontaneous NIDDM. Nephron (1998) 79, 458-468.
- 15) Sugimoto H, Shikata K, Matsuda M, Kushiro M, Hayashi Y, Hiragushi K, Wada J, Makino H: Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in

- glomerular hyperfiltration of diabetic nephropathy. *Diabetologia* (1998) 41, 1426-1434.
- 16) Sugimoto H, Shikata K, Wada J, Horiuchi S, Makino H : Advanced glycation end products-cytokine-nitric oxide sequence pathway in the development of diabetic nephropathy: aminoguanidine ameliorates the overexpression of tumour necrosis factor-alpha and inducible nitric oxide synthase in diabetic rat glomeruli. *Diabetologia* (1999) 42, 878-886.
- 17) Hiragushi K, Wada J, Eguchi J, Matsuoka T, Yasuhara A, Hashimoto I, Yamashita T, Hida K, Nakamura Y, Shikata K, Minamino N, Kangawa K, et al. : The role of adrenomedullin and receptors in glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* (2004) 65, 540-550.
- 18) Yamashita T, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Sugimoto H, Wada J, Makino H : Beraprost sodium, prostacyclin analogue, attenuates glomerular hyperfiltration and glomerular macrophage infiltration by modulating eNOS expression in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* (2002) 57, 149-161.
- 19) Baba M, Wada J, Eguchi J, Hashimoto I, Okada T, Yasuhara A, Shikata K, Kanwar YS, Makino H : Galectin-9 inhibits glomerular hypertrophy in db/db diabetic mice via cell-cycle-dependent mechanisms. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16, 3222-3234.
- 20) Zhang Y, Wada J, Hashimoto I, Eguchi J, Yasuhara A, Kanwar YS, Shikata K, Makino H : Therapeutic approach for diabetic nephropathy using gene delivery of translocase of inner mitochondrial membrane 44 by reducing mitochondrial superoxide production. *J Am Soc Nephrol* (2006), 1090-1101.
- 21) Okada T, Wada J, Hida K, Eguchi J, Hashimoto I, Baba M, Yasuhara A, Shikata K, Makino H : Thiazolidinediones Ameliorate Diabetic Nephropathy via Cell Cycle-Dependent Mechanisms. *Diabetes* (2006) 55, 1666-1677.
- 22) Ogawa D, Asanuma M, Miyazaki I, Tachibana H, Wada J, Sogawa N, Sugaya T, Kitamura S, Maeshima Y, Shikata K, Makino H : High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp Diabetes Res* (2011) 2011, 534872.
- 23) Miyatake N, Shikata K, Wada J, Sugimoto H, Takahashi S, Makino H : Differential distribution of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in experimental diabetic rat kidney. *Nephron* (1999) 81, 317-323.
- 24) Hiragushi K, Sugimoto H, Shikata K, Yamashita T, Miyatake N, Shikata Y, Wada J, Kumagai I, Fukushima M, Makino H : Nitric oxide system is involved in glomerular hyperfiltration in Japanese normo- and microalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* (2001) 53, 149-159.
- 25) 四方賢一, 榎野博史 : 糖尿病性腎症の成因における microinflammation. *Diabetes Frontier* (2010) 21, 735-735.
- 26) Furuta T, Saito T, Ootaka T, Soma J, Obara K, Abe K, Yoshinaga K : The role of macrophages in diabetic glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* (1993) 21, 480-485.
- 27) Hirata K, Shikata K, Matsuda M, Akiyama K, Sugimoto H, Kushiro M, Makino H : Increased expression of selectins in kidneys of patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* (1998) 41, 185-192.
- 28) Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, Akiyama K, Matsuda M, Kushiro M, Shikata Y, Miyatake N, Miyasaka M, Makino H : Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli : glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. *Diabetes* (1997) 46, 2075-2081.
- 29) Miyatake N, Shikata K, Sugimoto H, Kushiro M, Shikata Y, Ogawa S, Hayashi Y, Miyasaka M, Makino H : Intercellular adhesion molecule 1 mediates mononuclear cell infiltration into rat glomeruli after renal ablation. *Nephron* (1998) 79, 91-98.
- 30) Shikata K, Suzuki Y, Wada J, Hirata K, Matsuda M, Kawashima H, Suzuki T, Iizuka M, Makino H, Miyasaka M : L-selectin and its ligands mediate infiltration of mononuclear cells into kidney interstitium after ureteric obstruction. *J Pathol* (1999) 188, 93-99.
- 31) Kido Y, Ogawa D, Shikata K, Sasaki M, Nagase R, Okada S, Usui Kataoka H, Wada J, Makino H : Intercellular adhesion molecule-1 plays a critical role in glomerulosclerosis after subtotal nephrectomy. *Clin Exp Nephrol* (2011) 15, 212-219.
- 32) Takahashi HK, Mori S, Wake H, Liu K, Yoshino T, Ohashi K, Tanaka N, Shikata K, Makino H, Nishibori M : Advanced glycation end products subspecies-selectively induce adhesion molecule expression and cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* (2009) 330, 89-98.
- 33) Okada S, Shikata K, Matsuda M, Ogawa D, Usui H, Kido Y, Nagase R, Wada J, Shikata Y, Makino H : Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes* (2003) 52, 2586-2593.
- 34) Usui HK, Shikata K, Sasaki M, Okada S, Matsuda M, Shikata Y, Ogawa D, Kido Y, Nagase R, Yozai K, Ohga S, Tone A, et al. : Macrophage scavenger receptor-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation. *Diabetes* (2007) 56, 363-372.
- 35) Horiuchi S, Unno Y, Usui H, Shikata K, Takaki K, Koito W, Sakamoto Y, Nagai R, Makino K, Sasao A, Wada J, Makino H : Pathological roles of advanced glycation end

- product receptors SR-A and CD36. *Ann N Y Acad Sci* (2005) 1043, 671-675.
- 36) Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, Makino H : Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2005) 28, 2890-2895.
- 37) Sato C, Shikata K, Hirota D, Sasaki M, Nishishita S, Miyamoto S, Koder R, Ogawa D, Tone A, Kataoka HU, Wada J, Kajitani N, et al. : P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency is protective against obesity-related insulin resistance. *Diabetes* (2011) 60, 189-199.
- 38) Yozai K, Shikata K, Sasaki M, Tone A, Ohga S, Usui H, Okada S, Wada J, Nagase R, Ogawa D, Shikata Y, Makino H : Methotrexate prevents renal injury in experimental diabetic rats via anti-inflammatory actions. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16, 3326-3338.
- 39) Tone A, Shikata K, Sasaki M, Ohga S, Yozai K, Nishishita S, Usui H, Nagase R, Ogawa D, Okada S, Shikata Y, Wada J, et al. : Erythromycin ameliorates renal injury via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats. *Diabetologia* (2005) 48, 2402-2411.
- 40) Tone A, Shikata K, Nakagawa K, Hashimoto M, Makino H : Renoprotective effects of clarithromycin via reduction of urinary MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Nephrol* (2011) 15, 79-85.
- 41) Tone A, Shikata K, Ogawa D, Sasaki S, Nagase R, Sasaki M, Yozai K, Usui HK, Okada S, Wada J, Shikata Y, Makino H : Changes of gene expression profiles in macrophages stimulated by angiotensin II--angiotensin II induces MCP-2 through AT1-receptor. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* (2007) 8, 45-50.
- 42) Usui H, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Yamashita T, Hida K, Satoh M, Wada J, Makino H : HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18, 265-272.
- 43) Ohga S, Shikata K, Yozai K, Okada S, Ogawa D, Usui H, Wada J, Shikata Y, Makino H : 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.
- 44) Okada T, Wada J, Hida K, Eguchi J, Hashimoto I, Baba M, Yasuhara A, Shikata K, Makino H : Thiazolidinediones Ameliorate Diabetic Nephropathy via Cell Cycle-Dependent Mechanisms. *Diabetes* (2006) 55, 1666-1677.
- 45) Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, Yamamoto N, Shikata K, Sato C, Tachibana H, Toyota N, Makino H : Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice. *Diabetes* (2011) 60, 960-968.
- 46) Koder R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, 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.