

糖尿病性合併症の成因としてのアルドース還元酵素遺伝子発現機構の意義について

(0 1 5 7 0 6 3 4)

平成 2 年度科学研究費補助金 (一般研究 C)
研究成果報告書

平成 3 年 3 月

研究代表者 吉川 隆一
(滋賀医科大学医学部
助教授)



1990025216

は し が き

糖尿病性合併症（腎症、網膜症、神経障害等）の発症機序を解明する目的で行った研究である。合併症の発生は高血糖に続発する種々の代謝異常に基づいていると考えられているが、特にソルビトールの過剰産生が注目されている。ソルビトールはアルドース還元酵素によりグルコースから産生され、従来その産生量は基質であるグルコースの供給量により規定されると考えられている。しかし、アルドース還元酵素の活性がソルビトール産生量を左右していることも否定できず、合併症の発現に個体差が存在するとの臨床的観察結果を説明し得る可能性が考えられる。

そこで、本研究ではアルドース還元酵素の遺伝子発現機構を解明すると共に、ソルビトール産生量の調節因子となりうるか否かを検討した。

研究組織

研究代表者 吉川隆一（滋賀医科大学）

研究経費

平成元年度	1,400千円
平成2年度	800千円
計	2,200千円

研究発表

(1) 学会誌等

- ① 中谷 了, 吉川隆一, 梶原信之, 羽田勝計
戸川雅樹, 古家大祐, 堀出直樹, 宇津 貴
繁田幸男

“培養ラットメサンギウム細胞におけるソ
ルビトール産生とアルドース還元酵素の
役割” 糖尿病 33(9) : 763-765, 1990

- ② Ryuichi Kikkawa, Masakazu Haneda, Ryo
Nakaya, Yukio Shigeta.

“Nephropathy : Modulation of sorbitol
production in glomerular mesangial
cells” Current concepts of aldose

reductase and its inhibitors. Proc.
Japan-US Aldose Reductasa Workshop.
pp. 179-183

- ③ Nobuyuki Kajiwara, Ryuichi Kikkawa,
Masakazu Haneda, Ryo Nakaya, Yukio
Shigeta

“ Effect of osmolarity on aldose
reductase activity in various renal
cells ” Current concepts of aldose
reductasa and its inhibitors. Proc.
Japan-US Aldose Reductasa Workshop.
pp 249-252, 1990

(2) 口 頭 発 表

- ④ 仲 谷 了 , 吉 川 隆 一 , 羽 田 勝 計 , 堀 江 由 佳
堀 出 直 樹 , 前 田 士 郎 , 戸 川 雅 樹 , 古 家 大 祐
繁 田 幸 男

“ 糸 球 体 メ サ ン ギ ウ ム 細 胞 に お け る ア ル ド
ー ス 還 元 酵 素 mRNA の 存 在 ”

第 1 9 回 日 本 腎 臓 学 会 西 部 部 会 ,

1989年6月1日

⑤ 羽田勝計，吉川隆一，繁田幸男

“糖尿病性腎症発症機序の検討：腎糸球体
メサンギウム細胞の代謝異常”

第19回日本腎臓学会西部部会

ワークショップ，1989年6月1日

⑥ Ryuich Kikkawa, Naoki Horide, Nobuyuki
Kajiwara, Masakazu Haneda, Yukio
Shigeta

“Aldose reductase inhibition can
ameliorate glucose-induced over-
-production of type IV collagen in
rat cultured mesangial cells”

US-Japan Aldose Reductase Workshop,

1991年2月12日

研究成果

ソルビトール産生に関与する酵素にはアル
ドース還元酵素(AR)以外にアルデヒド還元酵
素の存在が知られており、これら酵素の意義

については不明な点が多かった。

そこで、腎糸球体由来のメサンギウム細胞でソルビトール産生にこれら酵素がどの程度関与しているかを検討した。その結果、研究発表①②に報告した如く、ARがソルビトール産生量を調節している主要な酵素であることが明らかとなった。

ついで、本酵素の遺伝子発現の機構をAR mRNA量及びAR活性を測定することにより検討した。先ず、研究発表④に報告した如く、メサンギウム細胞にAR mRNAの存在することが確認できた。ついで、グルコール（高濃度）、カテコールアミン、グルココルチコイド、IGF-I等の添加がAR活性、AR mRNAに及ぼす影響を観察したが、活性 mRNA量は共に有意の変化を示さなかった。そこで、浸透圧の影響を見るためNaCl添加の効果を検討したところ、300 mOsmoleの添加によりAR活性の増加とソルビトールの増量が出現した（本研究③）。糖尿病では高浸透圧状態が生じていることから、

AR活性の変化が惹起されるのではないかと推定されるが、NaCl濃度がかなり高値であり、*in vivo*状態における意義については今後の検討が必要であろう。

以上の研究結果からは、ソルビトールの産生量がAR遺伝子のレベルで調節されているとの確証は得られなかったが、浸透圧がAR遺伝子の発現に影響を与え得るとの成績は、今後糖尿病状態における浸透圧の変化とソルビトール産生との関連を検討する必要性を示唆している。いずれにせよ、ソルビトール産生経路は種々の細胞機能障害と関係しているとの傍証が得られており（研究発表⑤⑥）、その詳細を明らかにすることが合併症の発生機序を解明する上で極めて重要であると思われた。

一般研究 C

01570634

糖尿病性合併症の成因としてのアルドース
還元酵素遺伝子発現機構の意義について

吉川 隆一

滋賀医科大学医学部

平成 3 年 3 月

滋賀医科大学附属図書館



1990025216