Ⅰ 糖尿病性腎臓病Basic 2020
～Bridging to Clinical Research～

Sirt1/NMN系からDKDを制御する

慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科 長谷川一宏

KEY WORDS
●サーチュイン
●NAD
●NADH
●NMN

Sirt1-NMN axis controls DKD.
Kazuhiro Hasegawa（特任講師）

はじめに

解糖系の律速酵素であるPKM2（pyruvate kinase M2）の糖尿病性腎臓病（diabetic kidney diseases：DKD）における意義が注目されている。近位尿細管は糖新生とβ酸化のみ優位で，解糖系は旧来乏しいと解釈されてきた。しかし，近位尿細管にも解糖系やPKM2は存在し重要であり[1]，PKM2活性化がDKDを抑止し[2]，一方で急性腎障害（acute kidney injury：AKI）は増悪しうる[3]という真逆の結果が提唱された。DKDではPKM2不活化で糖副次経路のうち，ポリオール経路，ヘキソサミン経路，DAG-PKC経路，終末糖化産物（AGEs）-RAGE活性化経路（**図1**）で糖毒性代謝物の増加が生じる[2]。PKM2活性化は解糖系からTCA回路への代謝産物の流入を促進し，ミトコンドリア活性化に伴うATP産生が上昇し，DKD抑止につながる（**図1**）。なぜDKDでPKM2不活化が生じるか，その本来の生体意義については，副次経路のもう1つであるペントースリン酸経路にてNADPHが産生され，これがグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）という活性酸素種（reactive oxygen species：ROS）スカベンジャーを活性化しROSを低下させること，リボース5-リン酸が核酸の材料として細胞修復に働くことの代償機序2点とされている。したがって，PKM2を活性化させると，AKI下においてはいわば緊急事態宣言のごとき病態下で余裕なきミトコンドリアの過負担となり，ROS上昇がAKI増悪を生む[3]。PKM2活性化や解糖系への介入はAKIを悪化させる副作用の可能性があり，DKDへの創薬展開として限界を匂わせる。ただ，近位尿細管に解糖系がないとされていた旧来の知見は覆され，今ここに腎解糖系のパラダイムシフトが発信され，new腎・糖代謝が1つのkey wordである。

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.