

は有意に増加しており、免疫染色法においても NOX4 と p22phox 蛋白の発現は明らかに増加する所見を認めた(図3)。興味あることに、免疫染色法による NOX4 と p22phox の発現部位は 8-OHdG の染色部位と極めて一致しており、糖尿病腎の酸化ストレス亢進における NAD (P) H オキシダーゼの役割を支持する成績と考えられた。

一方、糖尿病腎症の発症進展への AGE の関与を示唆する多くの報告がなされているが、AGE と酸化ストレスとの関連も推定されている。すなわち AGE は、細小血管内皮細胞の RAGE (receptor of AGE) を介して作用し細胞内酸化ストレス産生を亢進させること<sup>14)</sup>、またこの分子機構として NAD (P) H オキシダーゼを介した機序が報告されている。また腎近位尿細管上皮細胞に働き、細胞内酸化ストレス産生亢進を介して TGF $\beta$  遺伝子の発現を誘導することも報告されており AGE の酸化ストレスを介した腎症の発症進展への関与も推定される。

### 5. 体質性黄疸ジルベール症候群併発糖尿病患者における血管合併症発症の抑制

上記のように、糖尿病性血管合併症の成因として酸化ストレス亢進が注目されているが、糖尿病患者を対象とした臨床成績では、一部の肯定的成績を除き、糖尿病腎症や macroangiopathy に対する抗酸化薬の有効性を支持する成績は極めて少ない。そこで、著者らは血清ビリルビンの抗酸化作用<sup>15)</sup>に着目し、高ビリルビン血症を示す体質性黄疸ジルベール症候群を併発した糖尿病患者における血管合併症発症頻度を検討した<sup>16)</sup>。ジルベール症候群併発糖尿病患者の網膜症、蛋白尿、虚血性心疾患の頻度は 12.5%、3.1% および 2.1% と対照糖尿病患者の 38.2%、16.2% および 12.3% に比較し有意に低率であった(各々  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ,  $P = 0.006$ )。さらに年齢、性、血圧値、BMI、HbA1c、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールを含む多変量解析においてジルベール症候群併発は各合併症と有意な負の相関を認め、これらの因子で調整されたオッズ比は網膜症で 0.22、( $P < 0.01$ )、蛋白尿で 0.20 ( $P < 0.01$ )、虚血性心疾患で 0.21 ( $P = 0.04$ ) と著明な低下を認めた(表1)。また、ジルベール症候群併発群の酸化ストレス指標尿中 8-OHdG および炎症指標血清高感度 CRP 濃度は、ジルベール症候群非併発群に比し有意に低値であった。これらの成績は、糖尿病血管合併症に対する抗酸化療法の有用性を示す有力なエビデンスと考えられた。

### 6. 糖尿病血管合併症に対する抗酸化療法

現在臨床応用可能な抗酸化薬としてビタミン E、 $\alpha$ リポ酸、プロブコールなどラジカルスカベンジ作用を有する薬剤があげられる。実験動物を用いた検討では、これらの抗酸化薬の有効性を支持する成績が報告されている。Koya らは、ビタミン E 投与により糖尿病動物の糸球体濾過および尿中アルブミン排泄の増加が改善されることを報告した<sup>17)</sup>。また、Melhem らは、 $\alpha$ リポ酸投与により尿中アルブミン排泄の増加、糸球体体積の増加、糸球体の TGF- $\beta$ 、タイプ VI コラーゲン含量の増加がすべて改善したと報告した<sup>18)</sup>。しかしながら、これらの抗酸化薬の有効性を支持するヒトでの臨床成績は極めて少ない。これまでの臨床成績はビタミン E 投与の効果を検討したものがほとんどであるが、抗酸化薬としてのビタミン E については 1) ビタミン E とラジカルの反応速度から推定するとこれまで用いられたビタミン E の投与量では臨床的效果をあげるには低容量過ぎる。2) ビタミン E がラジカルと反応するとトコフェロールラジカルを形成しプロオキシダントとして働く結果となるなど、ビタミン E の長期投与は有効な抗酸化薬と

表1 体質性黄疸ジルベール症候群併発糖尿病患者における血管合併症発症のオッズ比(多変量解析)

	オッズ比	95%CI	P 値
網膜症	0.215	0.104-0.446	<0.0001
マクロアルブミン尿	0.205	0.061-0.687	0.0102
虚血性心疾患	0.206	0.048-0.885	0.0336
脳血管障害	0.607	0.200-1.843	0.3788

性別、年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c 値、LDL-コレステロール値、総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロール値による補正 (論文 16 より改変)

して働いていなかった可能性も推定される<sup>19)</sup>。

そこで、酸化ストレス亢進の成因をターゲットとした抗酸化薬の可能性が考えられる。著者らは、血管壁や腎 NAD (P) H オキシダーゼをターゲットとした糖尿病合併症治療薬としての抗酸化療法を提唱してきた<sup>20)21)</sup>。まず、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンの低分子量 GTP 結合蛋白抑制作用に着目し検討した。スタチンはメバロン酸代謝を抑制し、コレステロール合成を抑制するとともにゲラニルゲラニルピロリン酸の生成を抑制する。低分子量 GTP 結合蛋白 Rac の活性化には、ゲラニルゲラニル化により膜にアンカーされることが必要であることより、スタチンは Rac のゲラニルゲラニル化抑制作用により、高グルコースによる血管壁 NAD (P) H オキシダーゼの活性化を抑制する可能性が推定される。そこで、著者らは高グルコース培養および糖尿病動物におけるフリーラジカル産生に対するスタチンの効果を検討した<sup>5)</sup>。高グルコース培養により増加したラジカル産生の増加はピタバスタチン添加により抑制され、メバロン酸の同時添加によりその効果は消失した (図 4)。また同時に測定した Rac 活性は、ピタバスタチン添加により抑制され、メバロン酸の同時添加によりその効果は消失することを確認した。さらに、糖尿病ラットを用いた生体外非侵襲的計測法である *in vivo* ESR 法を用いた検討により、亢進したラジカル産生はピタバスタチン投与により改善することを確認した。以上の成績より、スタチンは糖尿病における酸化ストレス亢進を改善することが *in vitro* および *in vivo* において示された。さらに著者らは、db/db マウス腎障害に対するピタバスタチンの効果を検討した。db/db マウスにおいて尿中アルブミン排泄量および 8-OHdG 排泄量は有意に増加したが、ピタバスタチン投与にて有意に改善した。また、腎組織の検討でも、

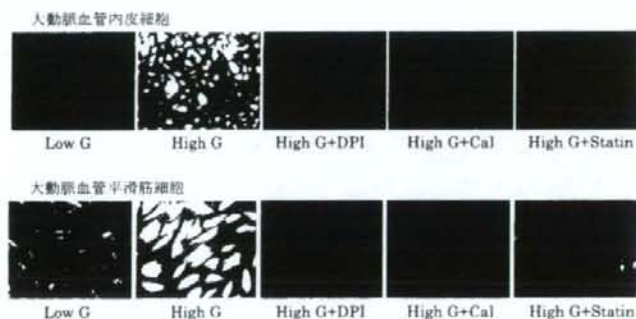


図 4 高グルコース培養における血管壁細胞内酸化ストレス亢進と NAD (P) H オキシダーゼ阻害薬 (diphenylene iodonium ; DPI), PKC 阻害薬 (calphostin C ; Cal), およびピタバスタチン (Statin) の抑制効果 (DCF-DA 法)。Low G ; 100mg/dl グルコース, High G ; 450 mg/dl グルコース (文献 5 より改変)

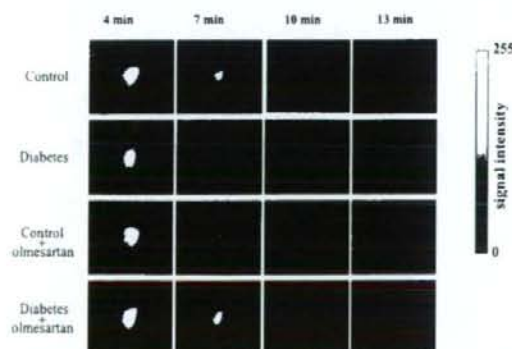


図 5 A ESR イメージング法による糖尿病腎のラジカル産生亢進とオルメサルタンの改善効果。シグナル減衰率は腎におけるラジカル産生量を反映する (文献 23 より改変)

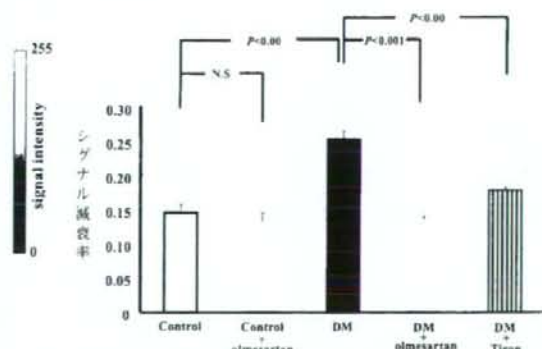


図 5 B ESR イメージング法によるブローブのシグナル減衰率により評価した腎特異的ラジカル産生量 (文献 23 より改変)

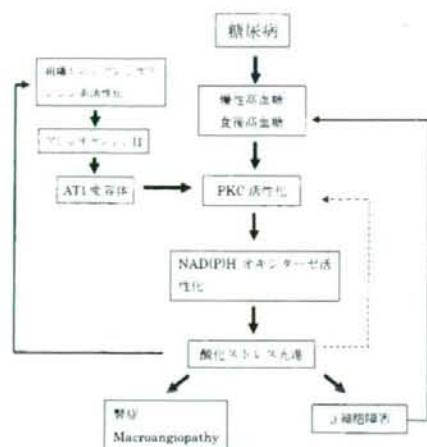


図6 糖尿病性腎症および Macroangiopathy における酸化ストレス亢進の機序(文献21より改変)

ARBであるオルメサルタンメドキシシルの投与により有意に抑制された(図5)<sup>23)</sup>。同時に検討したNAD(P)Hオキシダーゼの発現もARB投与により確かに改善しており、糖尿病腎における酸化ストレス亢進にはアンジオテンシンIIを介したNAD(P)Hオキシダーゼ活性化の関与が示唆された。糖尿病腎におけるNAD(P)Hオキシダーゼ活性化には高血糖のみばかりでなく組織レニンアンジオテンシン(RA)系の活性化の関与を示唆している。著者らは、糖尿病モデル動物腎において組織キマーゼ発現が著明に増加する成績を認めており、糖尿病腎組織RA系活性化の重要な要因と考えられる。一方、糖尿病腎組織のみならず2型糖尿病の膵β細胞障害においてもRA系活性化と酸化ストレスの関与が推定される。すなわち、膵β細胞でもNAD(P)Hオキシダーゼが存在し、高グルコースやスルホニル尿素剤により、PKC活性化を介して酸化ストレスが増大すること<sup>24)</sup>。また2型糖尿病モデル(OLETFラット、db/dbマウス)の膵島においてgp91phox(NOX2)とp22phoxの発現亢進と酸化ストレス亢進を認めた<sup>25)</sup>。ARB投与はこのNAD(P)Hオキシダーゼ発現異常と酸化ストレス亢進を改善させ、同時に膵β細胞の保護効果を認め、2型糖尿病膵β細胞障害においても組織RA系の関与が推定された<sup>25)</sup>。糖尿病におけるPKC-NAD(P)Hオキシダーゼ系の活性化は、膵β細胞、細小血管および大血管と広範な組織で認められ、酸化ストレス亢進を介して糖尿病の進展増悪から糖尿病性細小血管症や大血管症の発症進展に至るすべての段階に深く関与し、その上流には高血糖と組織RA系の活性化が関わっている可能性が示唆された(図6)。

糖尿病血管壁では種々あるPKCアイソフォームのなかでもPKCβ2の優位の増加が推定されており<sup>26)~28)</sup>。欧米を中心にPKCβアイソフォーム特異的阻害薬LY33531の糖尿病性網膜症、神経症および腎症に対する臨床試験が進行中である。LY33531は実験糖尿病動物における腎機能異常<sup>29)30)</sup>および腎組織変化を改善すること。また臨床治験の中間報告でもその有用性が示唆されPKCβアイソフォーム特異的阻害薬の腎症改善効果が期待される<sup>31)</sup>。その機序の少なくとも一部に抗酸化作用の関与も推定され、このような観点からの今後の検討が期待される。

さらに最近、NOX4アンチセンス投与により糖尿病ラット腎における酸化ストレスの改善と腎糸球体の肥大やフィブロネクチン発現増加の改善を認めたとの報告<sup>32)</sup>や、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害薬apocyninの投与により糖尿病ラット腎における酸化ストレス亢進の改善とメサンジウム基質の増加や蛋白尿の増加の改善を認めたとの報告<sup>33)</sup>がなされており、今後臨床応用可能な有効な腎NAD(P)Hオキシダーゼ阻害薬の開発が期待される。

ピタバスタチン投与にて、db/dbマウス腎で増加した8-OHdG含量は、NOX4蛋白量およびNOX4mRNA量の改善と並行して改善し、メサンジウム基質増加などの組織学的異常も改善した<sup>22)</sup>。ピタバスタチンは腎NOX4発現を低下させ酸化ストレス亢進を抑制し腎症を改善する可能性が示された。

一方、アンジオテンシンII変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)は糖尿病性腎症の発展および進展抑制作用が多くの大規模臨床研究により確立されており、降圧作用や腎血流改善作用とともに抗酸化作用も重要な役割を果たしている可能性が推定される。そこで、著者らは糖尿病モデル動物腎における酸化ストレス亢進およびNAD(P)Hオキシダーゼ発現亢進に対するARBの効果を検討した。腎における酸化ストレス状態の評価には前述したin vivo ESRの画像化法を用いた。糖尿病ラット腎において亢進したフリーラジカルの産生亢進は

## おわりに

糖尿病性合併症発症および進展阻止のためには、高血糖の是正を中心に、高血圧、高脂血症の是正が試みられているが、未だ糖尿病性腎症の発症数は年々増加傾向にある。高齢社会を迎え、糖尿病を基盤とした動脈硬化性疾患の増加も社会問題となっている。このような背景の下で、糖尿病性合併症に対するその成因に基づいた特異的治療法の確立が期待される。本稿において、糖尿病性血管合併症の成因としての酸化ストレス充進と、その機序として血管組織 NAD (P) H オキシダーゼ活性化を示した。また、この機序をターゲットとした現在使用可能な薬剤としてスタチン、ARB や ACEI、および PKC  $\beta$  阻害薬の抗酸化作用を示した。さらには、これらの機序をターゲットとしたより有効な抗酸化薬の開発が期待される。

## 参 考 文 献

- 1) Sano T, Umeda F, Hashimoto T, Nawata H and Utsumi H : Oxidative stress measurement by in vivo electron spin resonance spectroscopy in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 41 : 1355-1360, 1998.
- 2) Sheets MJ and King GL : Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic vascular complications. *JAMA* 288 : 2579-2588, 2002.
- 3) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I and Brownlee M : Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404 : 787-790, 2000.
- 4) Inoguchi T, Li P, Umeda F, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano T, Utsumi H and Nawata H : High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C- dependent activation of NAD (P) H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 49 : 1939-1945, 2000.
- 5) Tsubouchi H, Inoguchi T, Sonta T, Sato N, Sekiguchi N, Kobayashi K, Sumimoto H, Utsumi H and Nawata H : Statin attenuates high glucose-induced and diabetes-induced oxidative stress in vitro and in vivo evaluated by electron spin resonance measurement. *Free Radic Biol Med* 39 : 444-452, 2005.
- 6) Sonta T, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sekiguchi N, Kobayashi K, Matsumoto S, Utsumi H and Nawata H : Evidence for contribution of vascular NAD (P) H oxidase to increased oxidative stress in animal models of diabetes and obesity. *Free Radic Biol Med* 37 (1) : 115-123, 2004.
- 7) Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Tsubouchi H, Kakimoto M, Yu H.Y, Utsumi H, Sonoda N, Sumimoto H, Sato N, Sekiguchi N, Kobayashi K and Nawata H : Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species production in vascular tissues of diabetes ; role of vascular NAD (P) H oxidase. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 : 227-232, 2003.
- 8) Kim YK, Lee MS, Son SM, Kim IJ, Lee WS, Rhim BY, Hong KW and Kim CD : Vascular NADH oxidase is involved in impaired endothelium-dependent vasodilation in OLETF rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 51 : 522-527, 2002.
- 9) Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, Lizzio S, Feletto F, Catone B and Taboga C : Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 48 : 1503-1508, 1999.
- 10) Quagliariello L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E and Ceriello A : Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD (P) H-oxidase activation. *Diabetes* 52 : 2795-2804, 2003.
- 11) Ha H, Kim C, Son Y, Chung MH, Chung MH and Kim KH : DNA damage in the kidneys of diabetic rats exhibiting microalbuminuria. *Free Radic Biol Med* 16 : 271-274, 1994.
- 12) Kakimoto T, Inoguchi T, Sonta T, Yu H.Y, Imamura M, Etoh T, Hashimoto T and Nawata H : Accumulation of 8-hydroxy-2'- deoxyguanosine and mitochondrial DNA deletion in kidney of diabetic rats. *Diabetes* 51 : 1588-1595, 2002.
- 13) Etoh T, Inoguchi T, Kakimoto M, Sonoda N, Kobayashi K, Kuroda J, Sumimoto H and Nawata H : Increased expression of NAD (P) H oxidase subunits, NOX4 nad p22phox, in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats and its reversibility by interventional insulin treatment. *Diabetologia* 46 : 1428-1437, 2003.
- 14) Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D and Stern D : Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J.*

- Biol. Chem. 269 : 9889-9897. 1994.
- 15) Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN and Ames BN : Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235 : 1043-1046. 1987.
  - 16) Inoguchi T, Sasaki S, Yamada T, Kobayashi K, H and Takayanagi R : Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes. *JAMA* 298 (12) : 1398-1400. 2007.
  - 17) Koya D, Lee IK, Ishii H, Kanoh H and King GL : Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d-alpha-tocopherol. *J. Am. Soc. Nephrol.* 8 : 426-435. 1997
  - 18) Melhem MF, Craven PA and Derubertis FR : Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12 : 124-133.
  - 19) Stocker R : The ambivalence of vitamin E in atherogenesis. *Trends Biochem. Sci.* 24 : 219-223 1999.
  - 20) Inoguchi T, Tsubouchi H, Etoh H, Kakimoto M, Sonta T, Yu H.Y, Sonoda N, Inuo M, Sato N, Sekiguchi N, Kobayashi K, Sumimoto H, Utsumi H and Nawata H : A possible target of antioxidative therapy for diabetic vascular complications: vascular NAD (P) H oxidase. *Curr. Med. Chem.* 10 : 1759-1764. 2003.
  - 21) Inoguchi T and Nawata H : NAD (P) H oxidase activation : a potential target mechanism for diabetic vascular complications, progressive beta-cell dysfunction and metabolic syndrome. *Curr. Drug Targets* 6:495-501. 2005.
  - 22) Fujii M, Inoguchi T, Maeda Y, Sasaki S, Sawada F, Saito R, Kobayashi K, Sumimoto H and Takayanagi R : Pitavastatin ameliorates albuminuria and renal mesangial expansion via down-regulation of NOX4 in db/db mice. *Kidney Int.* 72 : 473-480. 2007.
  - 23) Sonta T, Inoguchi T, Matsumoto S, Yasukawa K, Inuo M, Tsubouchi H, Sonoda N, Kobayashi K, Utsumi H and Nawata H : In vivo imaging of oxidative stress in the kidney of diabetic mice and its normalization by angiotensin II type 1 receptor blocker. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 330 : 415-422. 2005.
  - 24) Tsubouchi H, Inoguchi T, Inuo M, Kakimoto M, Sonta T, Sonoda N, Sasaki S, Kobayashi K and Sumimoto H Nawata H : Sulfonylurea as well as elevated glucose levels stimulate reactive oxygen species production in the pancreatic beta-cell line, MIN6-a role of NAD (P) H oxidase in beta-cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 326 : 60-65. 2005.
  - 25) Nakayama M, Inoguchi T, Sonta T, Maeda Y, Sasaki S, Sawada F, Tsubouchi H, Sonoda N, Kobayashi K, Sumimoto H and Nawata H : Increased expression of NAD (P) H oxidase in islets of animal models of Type 2 diabetes and its improvement by an AT1 receptor antagonist. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 332 : 927-933. 2005.
  - 26) Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman J.R, Heath W and King G.L : Preferential elevation of protein kinase C beta isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 : 11059-11063. 1992.
  - 27) Inoguchi T, Pu X, Kunisaki M, Higashi S, Feener E.P and King G.L : Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues. *Am. J. Physiol.* 267 (3) : 369-379. 1994.
  - 28) He Z and King GL : Can protein kinase C beta-selective inhibitor, ruboxistaurin, stop vascular complications in diabetic patients? *Diabetes Care* 28 (11) : 2803-2805. 2005.
  - 29) Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP and King GL : Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC  $\beta$  inhibitor. *Science* 272 : 728-731. 1996.
  - 30) Koya D, Haneda M, Nakagawa H, Isshiki K, Sato H, Maeda S, Sugimoto T, Yasuda H, Kashiwagi A, Ways DK, King GL and Kikkawa R : Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKCbeta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J.* 14:439-447. 2000.
  - 31) Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K and Anderson PW : The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2686-2690. 2005.
  - 32) Gorin Y, Block K, Hernandez J, Bhandari B, Wagner B, Barnes JL, Abboud HE: Nox4 NAD (P) H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney. *J. Biol. Chem.* 280 : 39616-39626. 2005.
  - 33) Asaba K, Tojo A, Onozato ML, Goto A, Quinn MT, Fujita T and Wilcox CS : Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 67 : 1890-1898. 2005.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

## プロフィール

井口 登與志 (いのぐち とよし)

九州大学講師 (大学院医学研究院病態制御内科学), 医博。

◆**略歴**: 昭和 56 年九州大学医学部卒業, 平成 2 年ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター客員研究員, 平成 9 年九州大学医学部助手, 平成 12 年九州大学医学部講師, 平成 13 年より現職。

◆**研究テーマと抱負**: 糖尿病臓器障害 (血管合併症や膵  $\beta$  細胞障害) の成因解明とそれに基づく合併症特異的治療薬および膵  $\beta$  保護薬の開発をめざしています。

◆**趣味**: 写真, 旅, 読書, 映画鑑賞

## 特集

## 糖尿病の新しいバイオマーカー

## 酸化ストレス指標\*

井口 登典志\*\*

**Key Words:** oxidative stress, vascular complications, 8-OHdG, 8-epi-prostaglandin F<sub>2α</sub>

## はじめに

糖尿病血管合併症の成因として、高血糖に起因する代謝異常、すなわち非酵素的糖化亢進、ポリオール代謝亢進、細胞内調節酵素であるプロテインキナーゼC(PKC)活性化が推定されている。さらに近年、これらの代謝異常に密接に関連して生体内活性酸素種(ROS)産生が増加することが明らかとなり、酸化ストレスの血管合併症への関与が注目されている。今後、糖尿病の臨床において、糖尿病血管合併症の病態解析や治療効果判定に酸化ストレス状態の把握が重要となることが推定される。本稿では、糖尿病における新しいバイオマーカーとしての酸化ストレス指標測定の意義を概説し、さらに現在臨床応用が検討されている酸化ストレス指標について紹介する。また、現在の酸化ストレス指標の問題点と今後の展望についても言及する。

## 糖尿病における酸化ストレス亢進

糖尿病患者や糖尿病動物において酸化ストレス亢進を示唆する多くの成績が報告されている。DNA酸化傷害の指標である8-hydroxy-deoxyguanosine(8-OHdG)含量の単球での増加<sup>1)</sup>、血中8-OHdG濃

度や尿中8-OHdG排泄量の増加<sup>2)</sup>、糖尿病患者血清中の過酸化脂質、酸化LDLやリポ蛋白中のリソホスファチジルコリン含量の増加、アラキドン酸の過酸化物質である8-iso-prostaglandin(PG) F<sub>2α</sub>の血中濃度や尿中排泄量の増加<sup>3)</sup>などが報告されている。著者らは、非侵襲的かつ特異的に生体内フリーラジカル産生を測定できる*in vivo* electron spin resonance(ESR)/スピンプローブ法を用いた種々の糖尿病動物モデルや肥満モデルにおけるフリーラジカル産生亢進を確認した<sup>4)</sup>。

## 血管合併症成因としての酸化ストレス

糖尿病における酸化ストレス亢進の機序として、高血糖を介した種々の代謝異常すなわちadvanced glycation end product(AGE)生成、グルコース自己酸化、ポリオール代謝異常、キサンチンオキシダーゼ活性化、ヘキソサミン代謝亢進、ミトコンドリアからのスーパーオキシド産生亢進<sup>5)</sup>およびPKC活性化を介したNAD(P)Hオキシダーゼ活性化などが報告されている<sup>6)</sup>。今後は、どのような糖尿病の病態や病期にこれらのどの機序が重要な役割を果たしているのか、詳細な検討が期待される。

糖尿病で増加したROSやそれに由来するフリーラジカル、過酸化脂質などの酸化ストレスは、動脈硬化症進展の促進因子となることが推定される。すなわち、酸化ストレス亢進によって生

\* Oxidative stress marker.

\*\* Toyoshi INOBUCHI, M.D.: 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学[〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

表1 体質性黄疸ジルベール症候群併発糖尿病患者における血管合併症発症のオッズ比(多変量解析)

	オッズ比	95% C. I.	P値
網膜症	0.215	0.104~0.446	<0.0001
マクロアルブミン尿	0.205	0.061~0.687	0.0102
虚血性心疾患	0.206	0.048~0.885	0.0336
脳血管障害	0.607	0.200~1.843	0.3788

性別, 年齢, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, HbA<sub>1c</sub>値, LDL-コレステロール値, 総コレステロール値, 中性脂肪値, HDL-コレステロール値による補正.

(文献<sup>13)</sup>より引用改変)

成されたLDLはマクロファージに取り込まれて泡沫化し, 不安定プラークを形成して急性心筋梗塞や不安定狭心症の発症誘因となる. また, 酸化LDLやスーパーオキシドを含めたフリーラジカル自身が血管内皮細胞を傷害し, さらにNO産生低下や血管壁での炎症を惹起し動脈硬化の進展に関与することが考えられる.

また, 細小血管合併症発症進展への酸化ストレスの関与も推定されている. Haらは, STZラットの腎組織における酸化ストレス指標である8-OHdG含量の増加を報告した<sup>7)</sup>. 著者らもELISA法による検討において, 尿中8-OHdG排泄量の増加とともに腎組織のミトコンドリアDNAの8-OHdG含量が有意に増加する成績を認めた<sup>8)</sup>. また, 種々の抗酸化療法により, 糖尿病動物の腎症が改善することが報告されている. Koyaらは, ビタミンE投与により糖尿病動物の糸球体濾過および尿中アルブミン排泄の増加が改善されることを報告した<sup>9)</sup>. また, Melhemらは,  $\alpha$ リポ酸投与により尿中アルブミン排泄の増加, 糸球体体積の増加, 糸球体のTGF- $\beta$ , タイプVIコラーゲン含量の増加がすべて改善したと報告した<sup>10)</sup>. しかしながら, これらの抗酸化薬の有効性を支持するヒトでの臨床成績はきわめて少ない. これまでの臨床成績はビタミンE投与の効果を検討したものがほとんどであるが, 抗酸化薬としてのビタミンEについては, ①ビタミンEとラジカルの反応速度から推定するとこれまで用いられたビタミンEの投与量では臨床的效果をあげるには低容量過ぎる, ②ビタミンEがラジカルと反応するとトコフェロールラジカルを形成しプロオキシダントとして働く結果となるなど, ビタミンEの長期投与は有効な抗酸化薬として

働いていなかった可能性も推定される<sup>11)</sup>.

そこで, 著者らは血清ビリルビンの抗酸化作用<sup>12)</sup>に着目し, 高ビリルビン血症を示す体質性黄疸ジルベール症候群を併発した糖尿病患者における血管合併症発症頻度を検討した<sup>13)</sup>. ジルベール症候群併発糖尿病患者の網膜症, 蛋白尿, 虚血性心疾患の頻度は12.5%, 3.1%および2.1%と対照糖尿病患者の38.2%, 16.2%および12.3%に比較し有意に低率であった(それぞれ $P<0.01$ ,  $P<0.01$ ,  $P=0.006$ ). さらに年齢, 性, 血圧値, BMI, HbA<sub>1c</sub>, 総コレステロール, LDLコレステロール, 中性脂肪, HDLコレステロールを含む多変量解析においてジルベール症候群併発は各合併症と有意な負の相関を認め, これらの因子で調整されたオッズ比は網膜症で0.22( $P<0.01$ ), マクロアルブミン尿で0.20( $P<0.01$ ), 虚血性心疾患で0.21( $P=0.04$ )と著明な低下を認めた(表1). また, ジルベール症候群併発群の酸化ストレス指標尿中8-OHdGおよび炎症指標血清高感度CRR濃度は, ジルベール症候群非併発群に比し有意に低値であった. これらの成績は, 糖尿病血管合併症の成因としての酸化ストレスの意義と抗酸化療法の潜在的有用性を示す有力なヒトでのエビデンスと考えられた. 糖尿病血管合併症の病態把握や治療効果の判定のために, 新しいバイオマーカーとしての酸化ストレス指標の有用性が示唆される.

### 酸化ストレス指標

酸化ストレス指標としては, 酸化ストレス環境下で酸化的修飾を受ける細胞成分, すなわち核酸, 蛋白質, 脂質の酸化物が用いられている. 指標としての要件として, 生体内の酸化ストレスの大きさによく応答するもので, かつ生体内に蓄積され



表2 現在用いられている酸化ストレス指標

酸化生成物
核酸酸化物
8-hydroxy-guanine (8-OHG)
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)
脂質過酸化物
8-iso-prostaglandin F <sub>2a</sub> (8-isoprostane)
4-hydroxy-2-nonenal (HNE)
Malondialdehyde (MDA)
Malondialdehyde-modified LDL (MDA-LDL)
Methylglyoxal

にくく、またほかの生体成分との化学反応の解析が容易である生理活性物質であることが望ましい。表2に示すように、現在種々の生体内酸化物質が酸化ストレスマーカーとしてその有用性が検討されている。本稿では、その中でも有用性が期待されかつ臨床的検討が進んでいる酸化ストレスマーカーについて詳述する。

### 1. 8-OHdG

8-OHdGは遺伝子DNAの構成因子デオキシグアノシン (dG) が活性酸素などのフリーラジカルにより8位の炭素が酸化されて生じる酸化物質で、1984年にわが国の葛西、西村らによって見出された<sup>14)</sup>。8-OHdGは種々の酸化的DNA損傷の中で発生頻度が高いこと(170個/ヒトゲノムDNA/日)、また、本来の対合相手であるシトシンと同頻度にてアデニンと誤対合を形成し突然変異をひき起こすことが報告されている。8-OHdGはDNAが修復される過程でDNAグリコシダーゼという修復酵素

によりDNAから異物として切り出された後、細胞外に排出され代謝されずに血液を経て尿中に排泄されると推定されている。糖尿病患者の単球、血中や尿中排泄量の増加が報告されているが、その他酸化ストレス亢進が推定される病態での増加も多数報告されている。8-OHdGの測定にはHPLC-ECD(電気化学検出器つきHPLC)が利用されている。最近high performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)による定量法も開発されている。また、8-OHdGに対する数種類のポリクローナル、モノクローナル抗体が作製されているが、その中でも特異性の高いモノクローナル抗体N45.1が1997年に大澤、豊國らによって開発され、酸化ストレスの免疫染色による局在同定が可能になった<sup>15)</sup>。N45.1抗体はELISA法による8-OHdG定量にも適用されキットとして市販されている。細胞DNA中の8-OHdGの基準値はほぼグアニン塩基100万個に1個と推定されているが、N45.1抗体によるELISA法では若干高値を示すことが報告されている。しかしながら、HPLC-ECDとの有意な相関が報告されており、相対的評価には有用と考えられる。

著者らは、糖尿病ラットの腎組織においてN45.1抗体を用いた免疫染色法による8-OHdG含量(図1)<sup>16)</sup>およびELISA法を用いて組織含量および尿中8-OHdG排泄量<sup>9)</sup>を測定しその増加を示した(図2-A, B)。また、スタチンやアンジオテンシンII受容体拮抗薬の糖尿病モデル動物にお

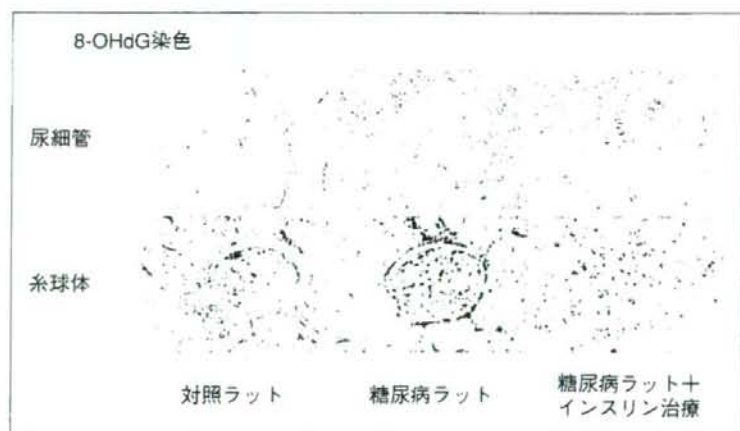


図1 ストレプトゾチシン糖尿病ラット腎組織における8-OHdG  
(文献<sup>16)</sup>より引用改変)

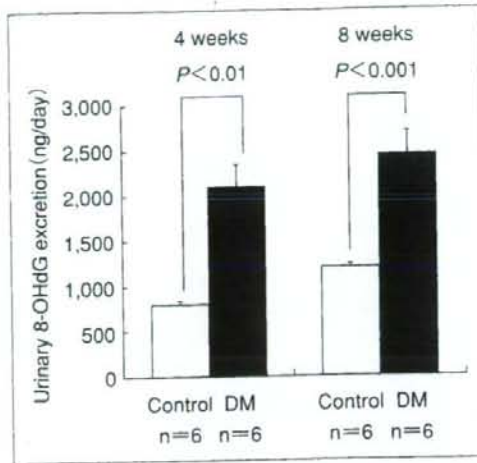


図2-A 糖尿病ラット尿における8-OHdG排泄量の増加 (文献<sup>8)</sup>より引用)

ける抗酸化作用についてもこれらの指標を用い検討した<sup>17)~19)</sup>。このように8-OHdGの測定は酸化ストレスの臨床指標としての有用性が期待される。とくに、尿中8-OHdG排泄量は簡易に測定可能な生体内の酸化ストレス総量の指標としてその臨床応用が期待されている。

## 2. 8-iso-PGF<sub>2α</sub>

細胞膜を形成する脂質二重膜に含有されるアラキドン酸などの多不飽和脂肪酸が活性酸素な

どのフリーラジカルにより非酵素的な過酸化を受け生成する物質をプロスタノイド様物質といい、その総称がイソプロスタンである。細胞膜中のリン脂質とエステル結合しているイソプロスタンは、ホスホリパーゼの作用により加水分解を受け、遊離型のイソプロスタンへと変換され、循環血液中に放出される。アラキドン酸から生成するイソプロスタンにはClass I~IVの4つのタイプが報告されているが、Class IVの1つである8-iso-PGF<sub>2α</sub>は生体内組織や血漿中、尿中の濃度レベルが細胞損傷あるいは生体内の脂質過酸化の程度とよく一致することから、生体内新規ストレスマーカーとして注目を集めている<sup>3)20)</sup>。

糖尿病患者における尿中8-iso-PGF<sub>2α</sub>排泄量の増加も報告されており<sup>3)</sup>、また、Minnierらは、血糖変動度と尿中8-iso-PGF<sub>2α</sub>排泄量の相関を示し、酸化ストレス亢進における血糖変動の重要性を示している<sup>21)</sup>。著者らは、糖尿病モデル動物においても尿中8-iso-PGF<sub>2α</sub>排泄量は尿中8-OHdG排泄量と並行して増加し、スタチン投与にて改善する成績を認めた(図3)<sup>19)</sup>。尿中8-iso-PGF<sub>2α</sub>排泄量は尿中8-OHdG排泄量とともに酸化ストレス総量の指標としてその臨床応用が期待されている。

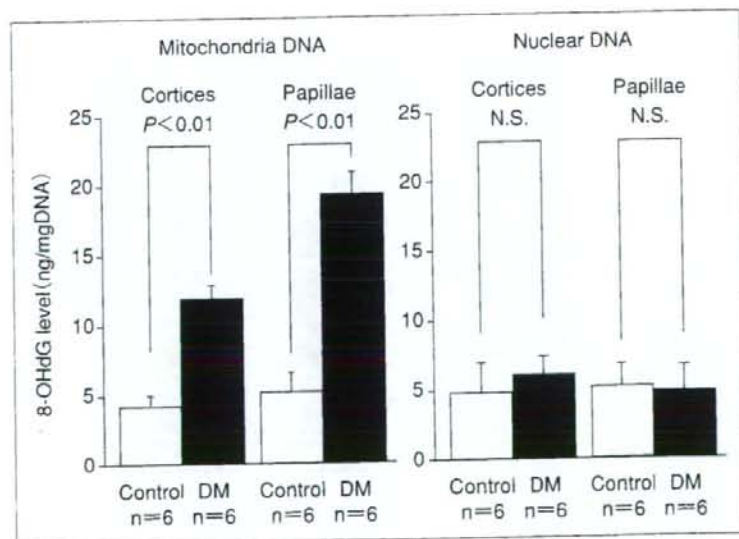


図2-B 糖尿病腎組織ミトコンドリアDNAにおける8-OHdG含量の増加 (文献<sup>8)</sup>より引用)

## 現在のトピックスと今後の展望

糖尿病における酸化ストレス指標測定の意味と現在臨床応用が進んでいる酸化ストレス指標について概説した。しかしながら、もっとも臨床応用が検討されている尿中8-iso-PGF<sub>2α</sub>排泄量や尿中8-OHdG排泄量は、動物モデルにおいては良好な酸化ストレス指標として用いられるが、ヒトを対象とした詳細な病態解析のためには、より簡便で鋭敏な指標の開発も期待される。動物モデルを用いた多くの成績が酸化ストレスの重要性を示唆しているのに対し、ヒト糖尿病患者における酸化ストレスの意義や抗酸化薬の有用性がいまだ確立されていないのには、簡便で鋭敏な酸化ストレス指標が確立されていないことが一因と考えられる。

また、新たな酸化ストレス指標開発における障壁としては、酸化ストレス指標のゴールドスタンダードがない点があげられる。生体内で産生された活性酸素種やフリーラジカルの反応はきわめて短時間でまた複雑である。したがって、生体内のフリーラジカル動態を無侵襲でかつリアルタイムに解析することが、酸化ストレス病態の解析や抗酸化薬の開発にきわめて有用と考えられる。この目的で現在、生体計測ESR・スピンプローブ法

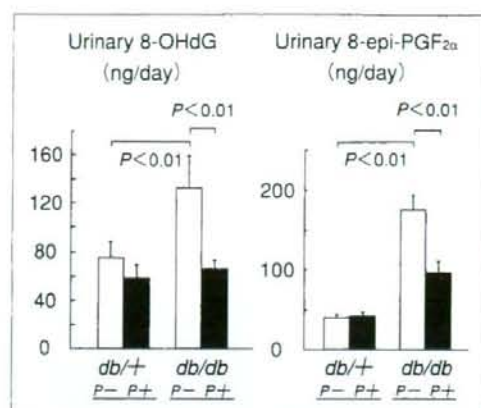


図3 自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおける尿中8-OHdGおよび8-epi-PGF<sub>2α</sub>排泄量に対するピタバスタチン投与の効果

P+：ピタバスタチン投与，P-：ピタバスタチン非投与  
(文献<sup>19)</sup>より引用改変)

による生体内フリーラジカルの無侵襲解析法の開発が進んでいる。従来のESR装置は感度が低く、生体内ラジカルを直接捉えることが難しいため、生体外から安定なラジカルとしてニトロキシルラジカルをスピンプローブとして投与する方法が内海らにより提唱された<sup>22)</sup>。ニトロキシルラジカルは生体内ラジカルと反応しそのESRシグナルを失う性質を有することより、そのシグナル消失速度

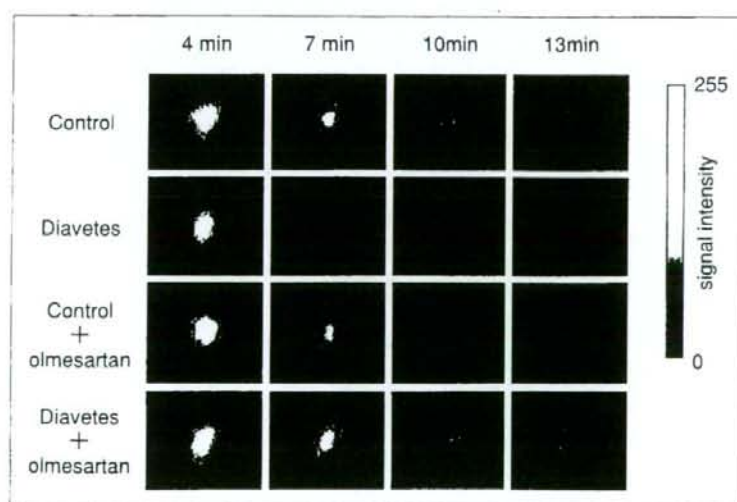


図4-A ESRイメージング法による糖尿病腎のラジカル産生亢進とオルメサルタンの改善効果

シグナル減衰率は腎におけるラジカル産生量を反映する。(文献<sup>18)</sup>より引用改変)

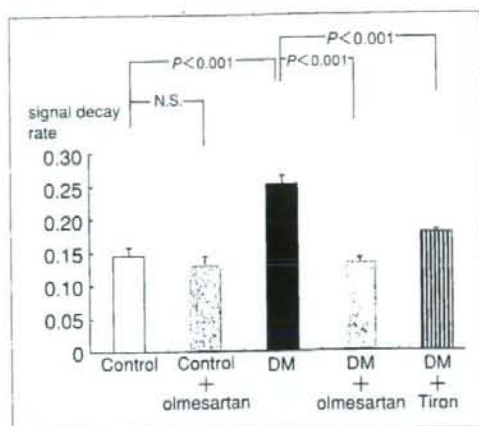


図4-B *In vivo* ESRイメージング法によるプローブのシグナル減衰速度により評価した腎特異的ラジカル産生量

シグナル減衰率は腎におけるラジカル産生量を反映する。(文献<sup>18)</sup>より引用改変)

を体外的に測定し間接的に生体内酸化ストレスを測定する。シグナル消失速度の経時変化を片対数プロットすると直線的に減衰し、この傾きを spin clearance rate として生体内フリーラジカル量の指標とする。生体計測ESR・スピンプローブ法の画像解析(ESRイメージング)の開発も進行している。本手法は医学・薬学領域においてフリーラジカルと疾患との関係を視覚的に解明する目的で応用されている。著者らが検討した糖尿病モデル動物腎におけるフリーラジカル産生亢進とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の改善効果を検討したESRイメージング法による解析を図4-A, Bに示す<sup>18)</sup>。さらに、最近では臨床用のMRIを併用して、ESR画像取得後にMRIを撮像することによって臓器の位置にフリーラジカルの分布を重ね合わせる方法が報告されている。現在、主に生体計測ESR法は小動物を中心に検討されているが、ヒトへの臨床応用も進行している。これらの測定系を酸化ストレス指標のゴールドスタンダードとして、より簡便で鋭敏な酸化ストレス指標の開発も期待される。

### おわりに

糖尿病における酸化ストレス指標の測定意義を血管合併症の観点から概説し、現在臨床応用が進んでいる酸化ストレス指標について自験成

績も含め紹介した。さらに近年、酸化ストレスはメタボリック症候群、インスリン抵抗性や膵β細胞障害への関与も報告されており、糖尿病の発症進展から合併症発症進展まで広く関与することが推定される。今後、糖尿病の病態把握や治療効果の判定のための新しいバイオマーカーとして、酸化ストレス指標の重要性が確立されることが期待される。また、臨床応用のためには、より簡便で鋭敏な酸化ストレス指標の開発も期待される。

### 文 献

- 1) Dandona P, Thusu K, Cook S, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 444.
- 2) Leinonen J, Lehtimäki T, Toyokuni S, et al. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett* 1997; 417: 150.
- 3) Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434.
- 4) Sonta T, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. Evidence for contribution of vascular NAD(P)H oxidase to increased oxidative stress in animal models of diabetes and obesity. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 115.
- 5) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787.
- 6) Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49: 1939.
- 7) Ha H, Kim C, Son Y, et al. DNA damage in the kidneys of diabetic rats exhibiting microalbuminuria. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 271.
- 8) Kakimoto M, Inoguchi T, Sonta T, et al. Accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and mitochondrial DNA deletion in kidney of diabetic rats. *Diabetes* 2004; 53: 1000.

- betes 2002 ; 51 : 1588
- 9) Koya D, Lee IK, Ishii H, et al. Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d-alpha-tocopherol. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 426.
  - 10) Melhem MF, Craven PA, Derubertis FR. Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 124.
  - 11) Stocker R. The ambivalence of vitamin E in atherogenesis. *Trends Biochem Sci* 1999 ; 24 : 219.
  - 12) Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987 ; 235 : 1043.
  - 13) Inoguchi T, Sasaki S, Yamada T, et al. Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes. *JAMA* 2007 ; 298 : 1398.
  - 14) Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acid Res* 1984 ; 12 : 2137.
  - 15) Toyokuni S, Ochi H, Osawa T, et al. Quantitative immunohistochemical determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by a monoclonal antibody N45.1 : its application to ferric nitrilotriacetate-induced renal carcinogenesis model. *Lab Invest* 1997 ; 76 : 365.
  - 16) Etoh T, Inoguchi T, Kakimoto M, et al. Increased expression of NAD(P)H oxidase subunits, NOX4 and p22phox, in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats and its reversibility by interventional insulin treatment. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 1428.
  - 17) Tsubouchi H, Inoguchi T, Sonta T, et al. Statin attenuates high glucose-induced and diabetes-induced oxidative stress in vitro and in vivo evaluated by electron spin resonance measurement. *Free Radic Biol Med* 2005 ; 39 : 444.
  - 18) Sonta T, Inoguchi T, Matsumoto S, et al. *In vivo* imaging of oxidative stress in the kidney of diabetic mice and its normalization by angiotensin II type 1 receptor blocker. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 330 : 415.
  - 19) Fujii M, Inoguchi T, Maeda Y, et al. Pitavastatin ameliorates albuminuria and renal mesangial expansion by downregulating NOX4 in *db/db* mice. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 473.
  - 20) Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, et al. Urinary 8-iso-prostaglandin F2alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. *Circulation* 2004 ; 109 : 843.
  - 21) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006 ; 295 : 1681.
  - 22) Utsumi H, Takeshita K. *In vivo* ESR Measurement of Free Radical Reactions in Living Animals Using Nitroxyl Probes. In : Ohya-Nishikawa H, Parker L, editors. *Bioradicals Detected by ESR Spectroscopy*. Basel : Birkhauser Verlag ; 1995. p. 321.

\* \* \*

Question

## 食後高血糖と腎症の関係は？

食後高血糖と腎症との関係について教えてください。

前田泰孝, 井口登與志

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

Answer

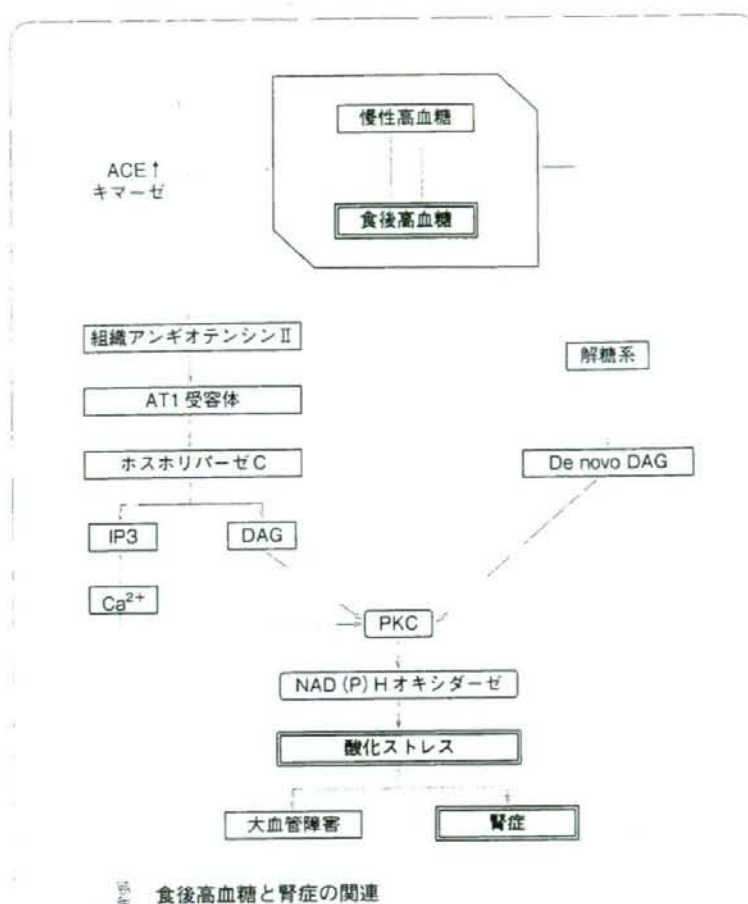
食後血糖の厳格なコントロールは大血管障害(動脈硬化症)の抑制に重要である多くのエビデンスが示されています。一方、食後高血糖と糖尿病腎症の直接的な関連を示唆する報告はまだまだ少ないのが現状です。日本人の2型糖尿病患者において食後高血糖と細小血管障害の関連を調べた報告では、アルブミン排泄率(AER)が $20 \mu\text{g}/\text{min}$ 以上の患者では食後2時間後の血糖値が有意に高値であったとしていますが、ロジスチック回帰モデルを用いた多変量解析を行った場合、血圧、中性脂肪のみがAER上昇の有意な予測因子となり、食後2時間血糖値は独立した危険因子とはなりません<sup>1)</sup>。

しかしながら腎症の発症・進展を抑制するためには厳格な血糖コントロールが不可欠であるのは明らかです。本年度の米国糖尿病協会(ADA)の年次学術集会で報告されたADVANCE試験の結果では、 $\text{HbA}_{1c}$ を7.3%から6.5%に改善することで微量アルブミン尿の新規発症が-9% ( $p=0.020$ )、また腎症の新規発症・増悪が-21% ( $p=0.006$ )とそれぞれ有意に減少していました<sup>2)</sup>。そしてこのように良好な血糖コントロールの達成のためには食後高血糖をしっかり下げ、血糖の変動を抑えることが極めて重要であり<sup>3)</sup>、血糖値の激しい変動があると $\text{HbA}_{1c}$ も悪化する傾向にあることが知られています<sup>4)</sup>。

さらにMonnierらの報告では<sup>5)</sup>、2型糖尿病患者においては慢性高血糖もさることながら

血糖値の激しい変動がより強い生体内での酸化ストレス亢進を引き起こすことが示されています。酸化ストレスの重要性については、筆者らは、ビリルビンの強力な抗酸化作用に着目し、先天性高ビリルビン血症を示す Gilbert 症候群を合併した糖尿病患者では、虚血性心疾患とともに顕性腎症の発症が極めて少ないことを報告しました<sup>6)</sup>。すなわち、酸化ストレス亢進は、大血管合併症のみならず腎症の発症進展にも重要な役割を果たしていることが示唆されます。血糖値の激しい変動における酸化ストレス亢進は、大血管障害のみならず糖尿病腎症の進展を増悪させることが推定されます。高血糖による酸化ストレス亢進の機序として筆者らはこれまでに、プロテインキナーゼC(PKC)活性化を介した血管壁 $\text{NAD(P)H}$ オキシダーゼの活性化による酸化ストレスの亢進の重要性を報告してきました<sup>7,8)</sup>。また血管 $\text{NAD(P)H}$ オキシダーゼの活性化も糖尿病血管合併症の成因而して深く関与していることが推定されていますが、アンギオテンシンIIも同様にAT1受容体を介してPKC-NAD(P)Hオキシダーゼ系を活性化することが知られています。図に示すように、慢性の高血糖および食後高血糖は、直接または組織RASの活性化を介して酸化ストレスを亢進させ、腎症進展を促進する可能性が示唆されます。

以上のことから、食後高血糖が直接的に腎症の発症に関わっているというエビデンスには乏



しいものの、腎症の進展を抑制するためには、やはり食後血糖をコントロールし、血糖の変動を抑えて厳格な血糖コントロールを達成することが重要と考えられます。

#### 文献

- Shiraiwa T, et al. : Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Comm* **336** : 339-345; 2005.
- Patel A, et al. : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2560-2572; 2008
- Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR : The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* **30** : 263-269; 2007
- Yamanouchi T, et al. : Estimation of plasma glucose fluctuation with a combination test of hemoglobin A<sub>1c</sub> and 1,5-anhydroglucitol. *Metabolism* **41** : 862-867; 1992
- Monnier L, et al. : Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **295**, 1681-1687; 2006.
- Inoguchi T, Sasaki S, Kobayashi K, Takayanagi R, Yamada T : Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes. *JAMA* **298**, 1398-1400; 2007
- Inoguchi T, et al. : Protein kinase C-dependent in-

**NAD(P)Hオキシダーゼ**：元来は好中球などで同定され、スーパーオキシドを産生し殺菌作用を示す活性酸素産生酵素と考えられていました。しかしほかにも血管壁などのさまざまな組織には発現しており、高血糖刺激により酸化ストレスを亢進し、動脈硬化や腎症をきたす機序として着目されています。

**Silbert 症候群**：一般人口の 3~7%と高頻度に認められる常染色体劣性遺伝性疾患です。ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素の活性低下により、間接型優位の高ビリルビン血症 (1~5 mg/dl) を示します。一般に予後は良好とされています。

**組織ニンニク-アンジオテンシン系**：古典的な体循環系 RAS 以外にも、心血管系組織や脂肪組織などでアンジオテンシン II 産生系の存在が報告されています。ヒトではキマーゼ依存性組織アンジオテンシン II 産生系が特に重要であると言われています。

本稿で紹介した ADVANCE 試験では血糖コントロールの改善が腎症の発症・進展の抑制に重要であることが示されました。一方で RAS 阻害薬や一部のスタチン製剤などのように腎保護効果をうたう薬剤も数多く登場しており、その機序として酸化ストレスの関与が示唆されています。

2003年10月号



#### Primary Nurse Series

心にとどく糖尿病看護 患者理解と療養指導のポイント

福井トシ子 監修, 瀬戸奈津子, 森小律恵 編著

中央法規出版

232 頁, 26cm, 2,730 円 (税込) ISBN : 978-4-8058-3070-3

大変良くできた糖尿病看護書と思う。帯に「すべてのナースに贈る糖尿病看護入門書の決定版!」と書いてあり、ほかにも同様の書物はあると思われるが入門書と言いながら本書はレベルは高く、その後も何かにつけて参考にできる書物だと思われる。糖尿病の患者を理解する生理、病理、心理について理解するための記述が第1章にあり、第2章には糖尿病看護の実際として個々の患者にどう付き合うか、また具体的に对应していくかについて扱われている。第3章はリスクマネジメントとしてインスリン注射のトラブルを含むトラブルへ対処法などについてであり、いわゆる医療面についての記載も十分と思われる。今糖尿病の治療では大きな問題として治療中断が目されている。2006年の厚生労働省の糖尿病調査では糖尿病の42%の患者は診断されても通院していない。これは中断させてしまった医者の問題かもしれないが治療中断中の患者から多くの合併症例が出ていることを考えると、看護師による患者指導の中に、継続治療が大切であるという点に力を入れていただきたいと思うが? 本書でも継続治療を続けることがいかに大切であることを患者さんに知っていただけるよう、それが合併症を防ぐのだと伝えてほしい。

(書評: 金澤康徳 自治医科大学名誉教授)



# eService Innovation and Sensor Based Healthcare

Osamu Sudoh<sup>1</sup> Sozo Inoue<sup>2</sup> Naoki Nakashima<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Interdisciplinary Informatics, Univ. Tokyo,  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, 113-0033  
sudoh@iii.u-tokyo.ac.jp

<sup>2</sup>Library, Kyushu Univ.,  
6-10-1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka, Japan, 812-8580  
sozo@lib.kyushu-u.ac.jp

<sup>3</sup>Kyushu Univ. Hospital,  
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan, 812-8582  
nnaoki@info.med.kyushu-u.ac.jp

**Abstract.** This paper discusses eServices using frontier applications, which targets medical domain applications using sensor network, along with New standardized health check system introduced to Japanese nations recently. We clarify the ubiquitous aspects of this application, and address challenges for ubiquitous innovation. We also describe the experience of introducing and operating the system with a real field trial.

## 1 Introduction

There is growing momentum today around the world to encourage innovations based on information networks. As defined by Joseph A. Schumpeter in *The Theory of Economic Development* in 1926, innovation is the creation of value through unprecedented combinations of the means of production, resources, the workforce and other components. It is open innovation that is now rapidly proliferating around the globe. Unlike innovation based solely on internal resources, open innovation involves collaboration among multiple players, making effective use of external resources on the basis of networks. In other words, new value is created not by a single unusual talent

---

*Please use the following format when citing this chapter:*

Sudoh, O., Inoue, S., Nakajima, N., 2008, in *IFIP International Federation for Information Processing, Volume 286: Towards Sustainable Society on Ubiquitous Networks*, eds. Oya, M., Uda, R., Yasunobu, C., (Boston: Springer), pp. 1–14.

but by stepping up interaction among multiple players that are able to work with latent creative abilities. The architecture of participation and interaction is therefore the key to open innovation.

From the perspective of open innovation discussed above, all organizations including administrative, medical, educational and research bodies will need to make fundamental considerations. So this paper discusses New Public eServices using frontier applications, especially Medical eService using sensor network.

## 2 Open Innovation and eServices

It is necessary for us to envision a new paradigm for open innovation which will be utilized to achieve sustainable social development. In the new paradigm, e-Government and Local e-government should be emphasized as a core function. The infrastructure must be developed into a platform so that it can be applied to the entire society.

Joint outsourcing helps multiple government agencies and local bodies utilize common information systems. However, each information system has a number of identical software modules. In the framework of common infrastructure for e-Government and Local e-government built based upon SOA (Service Oriented Architecture), common functions are built into modules so that efficiency and transparency in administrative systems can be developed. The following section explains social transformation via a wider-area collaboration of Local e-government.

SOA is a group of independent software modules, each of which is structured to support the requirements of a certain job process and/or common functionality across entire job functions. They are reusable and distributed over the network. The relationships against the modules are assigned by controllers to suit overall system architecture. Duplicate investment can be avoided with SOA, and a drastic decrease in cost can be achieved.

The concept of Local e-government can be strategically developed for the regional growth of the society. SOA is used to modularize software applications which will have varied usage not only for administrative processes but also for administrations in public facilities, hospitals, schools, and day care centers. The outsourcing of SOA-based systems with data centers will greatly contribute to the performance improvement of local SMEs.

The concept of e-Government initiatives can be a driving force for complete transformation of the regional community. To achieve this goal, it is important for us to utilize not only administrative information systems but also medical, welfare, educational institutions and facilities to actively utilize information facilities and infrastructure. Even local private corporations and households should participate.

In many advanced countries, aging society has become a serious social issue. In this context, it is important to prevent the increase of medical costs and to consider preventive health. Various research projects for preventive medicine utilizing IT are currently underway in the world.

We have also taken part of the development of a health management test bed using sensor networks, which is to serve as an empirical research platform. The primary

goal of the research is to organize a preventive health system to curb deterioration due to various adult diseases, such as high blood pressure, diabetes, kidney disease, and cardiac illness, to prevent complications, and to support secondary prevention for the improvement of health condition. Wearable bio-sensors and earthed indoor sensors are in place to obtain patient's ecological data. The data is transmitted from Mote client to the data center via IP-VPN. Data is made anonymous before being sent over remote grids. Advanced data analysis is performed for a large volume of collected data pertaining to body movements, and is reported by the system to designated doctors. This is to support medical diagnosis and consultation by doctors for health management.

If the research produces certain outcomes, it will be upgraded into a larger empirical initiative using the research infrastructure of the sensor network and ASP, which is used to introduce preventive health services and security services.

Several leading municipalities are developing SOA-based information infrastructure in a joint effort. The Japanese medical insurance system has been reformed recently to prevent the increase of medical costs, through health prevention and management efforts in local communities. Therefore, the management of medical and health-related information at the community level has become an important issue. In this regard, it is possible to take a strategic approach to the evolution of local communities by incorporating the community model based on the sensor network infrastructure into the entire Local e-government scheme.

The SOA concept is being promoted by these leading local governments, in which software is modularized and used for a variety of purposes. Software modules are not only for government administration but also public facilities, hospitals, and daycare centers. If the aforementioned local health management architecture using sensor networks is linked to this joint SOA initiative, the local information infrastructure would increase optimal efficiency in management of medical and welfare facilities where new quality services could be created.

This paper will show the innovative capability of medical eService that should be based on SOA and ASP.

### 3 Healthcare

#### 3.1 Background

The results of the national nutrition survey study in 2006, conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare, showed that 8.2 million people have diabetes, and if those in the diabetes-prone group are added, that figure would be 18.7 million people among the total Japanese population of 127 million people. Along with the increase in diabetes, there have also been alarming increases in other diseases caused by had life-style habits hypertension and dyslipidemia. Approximately 39.7 million have hypertension and 14.1 million have dyslipidemia. These three diseases are considered

to be major causative factors in the two diseases that account for the second and third ranking causes of death in Japan, myocardial infarction and brain stroke, respectively. Additionally, uncontrolled diabetes causes chronic renal failure, and leads hemodialysis, which spends 5 million yen per year x person. Recent studies have shown that obesity with visceral fat accumulation, which is commonly known as "metabolic syndrome", is the main cause of diabetes, hypertension and dyslipidemia. The survey shows 19.4 million have metabolic syndrome if those in prone group are added. That means that this is an age in which we must call metabolic syndrome the national disease.

In the typical course, obesity begins in their 20's to 40's, developing to lifestyle diseases in their 40's to 60's. As the results, elderly people spend higher medical cost by causing atherosclerotic diseases, or by hemodialysis. Younger onset of these serious diseases leads to the decrease of working resources.

Accordingly, in order to avoid contracting these life threatening diseases, to inhibit increasing medical cost, and to keep productivity, the first issue of priority is the prevention of obesity and the control of metabolic syndrome.

#### **New Standardized Health Check-up System (Particular Health Check-up System; PHCS)**

In June 2006, the Japanese government amended the Medical Care Law to establish an annual health check-up/management system for all citizens aged 40 – 74 years. This system will greatly affect insurers because it will cover 57 million citizens and will involve all insurers from April 2008. Insurers will be penalized economically from 2013 when stated goals are not achieved. All Japanese have basic health care insurance.

The annual health check-up is described as follows:

1. Questionnaire (inquiry pertaining to weight change, smoking, exercise).
2. Physical examination (height, weight [body mass index], waist, blood pressure).
3. Blood chemistry tests (Triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, Cre, blood glucose (fasting or postprandial), HbA1c, uric acid).

Stratification involves two steps. On the basis of results, participants are assigned to one of three risk groups. The waist and body mass index determine the first assignment. Risk factors identified by blood chemistry tests and smoking history are tallied, and participants are assigned to the "information provided group", "motivation support group", or the "aggressive support group" (Fig.1).