

であるスタチンは、血中のアポB含有リポタンパクの減少を通じてメタボリックシンドロームに相当する患者の心血管リスクを低下させることが数多くの大規模臨床試験の結果から示唆されている<sup>6)</sup>ため、メタボリックシンドロームに対しても有効な治療手段と考えられる。

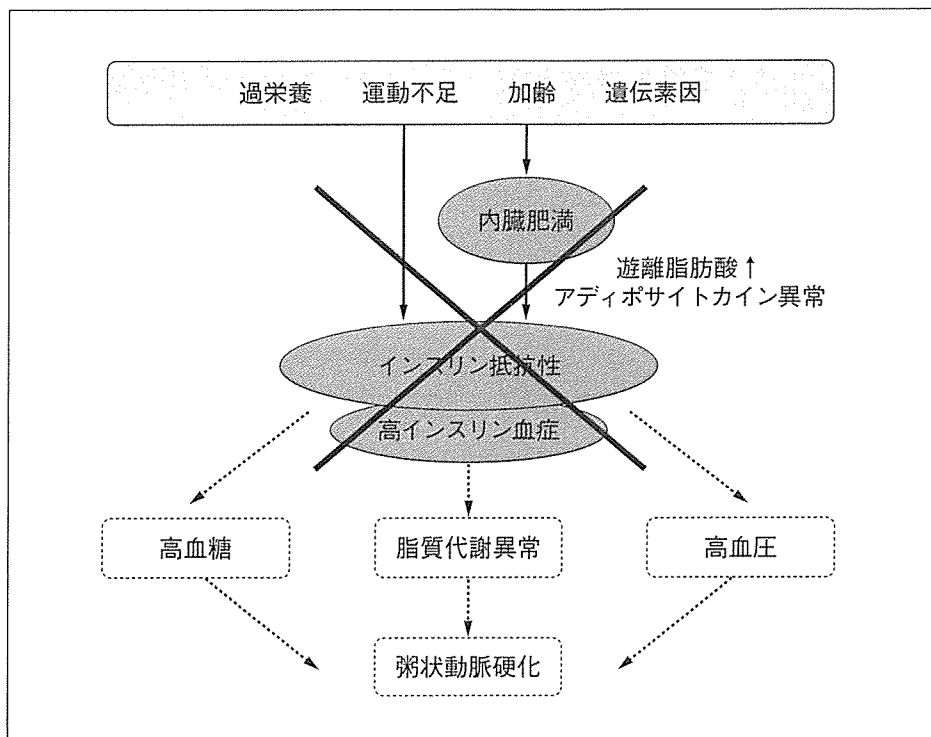
ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR)- $\alpha$  のアゴニストであり、血中 TG 低下作用, HDLC 増加作用, LDL 粒子サイズの改善作用を併せ持つフィブレート系薬剤は、メタボリックシンドロームに対する使用が理にかなった薬剤と言える。そして、これまでに行われた臨床研究の成績もその有効性を示唆する<sup>7)</sup>。

糖尿病合併例など、メタボリックシンドロームに高 LDL-C 血症を伴う場合には、スタチンとフィブレートの併用も推奨される。スタチン・フィブレート併用療法では、副作用として横紋筋融解症の危険性が懸念されるが、欧米で豊富な使用症例数を誇るジェムフィプロジルと比較して、我が国で用いられるフェノフィブレートはスタチンとの併用による筋障害発現の頻度が低い<sup>8)</sup>。したがって、腎機能障害例など副作用発現リスクが大きい場合を除き、心血管疾患予防を目的とした治療の有用性が高いと判断された症例では、躊躇なく併用療法を選択すべきである。

### 3. 高血圧

軽症高血圧の場合には、減量・運動・塩分制限といった生活習慣への介入により十分な改善効果を得られる場合がある。一方、薬剤による高血圧治療が心血管疾患の発現を有意に抑制しうることも、すでに数多くの大規模臨床試験により実証されている<sup>9)</sup>。臓器保護作用が期待される ACE 阻害薬や ARB などレニン・アンジオテンシン (RAS) 系の阻害薬は、糖尿病患者において他の降圧薬に比べて心血管イベントの発症抑制に有効であるとの成績も得られているが、メタボリックシンドロームに対する降圧薬種類の優劣については結論が得られていない。最近では、薬剤の種類によらず、有効な降圧の達成こそが合併症の予防をもたらすとの考え方もあるため<sup>10)</sup>、副作用の予防およびコンプライアンスに配慮した併用療法も推奨される。興味深いことに、これら RAS 系の阻害薬には、2型糖尿病の新規発症を低下させる作用があるとの成績も示されており、さらに広い視野での検討が必要か

図4 インスリン抵抗性および肥満を標的とした薬物療法



チアゾリジン誘導体は、PPAR $\gamma$  の活性化を通じて脂肪細胞を分化誘導し、インスリン抵抗性を軽減させ、耐糖能や脂質プロファイルの改善をもたらす。また、ビグアナイド剤も細胞内 AMP キナーゼの活性化を通じてインスリン感受性を改善することが知られている。肥満をターゲットとした幾つかの薬剤も開発されている。これらは血管障害因子の上流でメタボリックシンドロームを治療する手段ということができる。

略語：巻末の「今号の略語」参照

もしれない<sup>11)</sup>。

### 内臓肥満・インスリン抵抗性を標的とした薬物療法

メタボリックシンドロームの病態の中心をなす内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を是正できれば、理論的には、その下流のリスクや動脈硬化の懸念を一掃できるはずである(図4)。現在、組織のインスリン感受性改善効果が期待できる薬剤としては、ビグアナイドとチアゾリジン誘導体の2系統のみが臨床使用可能である。メトホルミンに代表されるビグアナイド剤の主たる作用臓器は肝であるのに対し、チアゾリジン誘導体は脂肪および骨格筋に働くとされる<sup>12)</sup>。前者は少なくともその作用の一部をAMP(アデノシン5'-リン酸)キナーゼに依存し、後者はPPAR- $\gamma$ の活性化を介して効果を発現すると考えら

れている。

耐糖能異常を示す患者にメトホルミンを投与すると、2型糖尿病の発症頻度を有意に低下させられることが報告されている<sup>13)</sup>。その効果は特に、若年の肥満者の場合に顕著であった。また、United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34において、メトホルミンは通常療法（食事・運動療法のみ）に比べ、糖尿病関連死亡、糖尿病関連エンドポイント、心筋梗塞のいずれについても相対リスクを有意に低下させた<sup>14)</sup>。これに対してインスリンやSU剤を用いた治療群では、心血管疾患リスクの減少がみられなかったことから、メトホルミンのインスリン感受性増強作用あるいはその他の効果（例えば、血管壁細胞に対する直接作用）がイベントの予防に有効だった可能性がある。

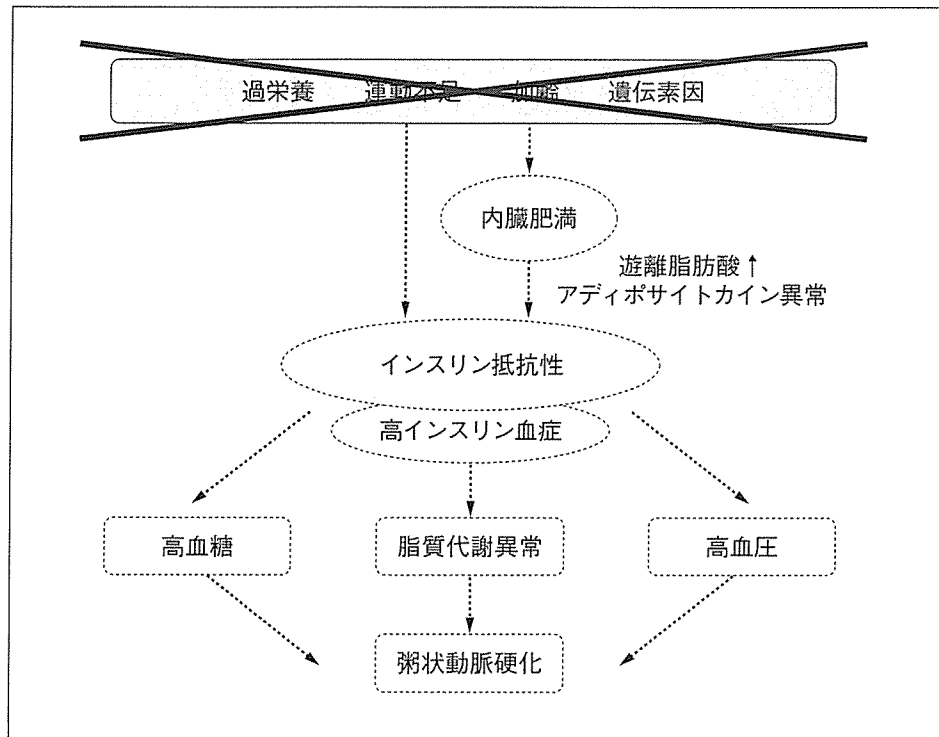
チアゾリジン誘導体は、脂肪細胞の分化を介してインスリン感受性を改善する薬剤であることから、メタボリックシンドロームの根幹を標的とした薬剤と言えるかもしれない。この系統の薬剤は、2型糖尿病の発症を遅延させる可能性に加え、血圧降下、HDL-Cの上昇、LDL粒子の組成変化など複数の代謝パラメーターに好影響を与えることが報告されている<sup>15)</sup>。最近報告されたPROactive研究は、動脈硬化性疾患を有する2型糖尿病患者においてピオグリタゾンが新たな心血管イベントの発生を抑制しうることを示しており、今後の展開が期待される<sup>16)</sup>。

ただし、これらの薬剤は現在のところ“糖尿病”患者に対してのみ保険適応となっているため、非糖尿病のメタボリックシンドローム患者には使用できないことに注意が必要である。

#### おわりに：今後の課題

メタボリックシンドロームの発症に、過栄養、運動不足、加齢や遺伝素因が深くかかわっている以上、その治療の基本はあくまで食事・運動を中心としたライフスタイルの是正にあり、薬物治療は補助手段ととらえられるべきである。一方、ビグアナイド剤などは食欲抑制作用を有し、また骨格筋細胞内のAMPキナーゼを活性化して運動に似た分子作用をもたらすことから、過栄養や運動不足を標的とした薬

図5 メタボリックシンドロームの背景因子に対する薬物療法



メタボリックシンドロームの発症に、過栄養、運動不足、加齢や遺伝素因が深くかかわっている以上、その治療の基本はあくまで食事・運動を中心としたライフスタイルの是正にある。と同時に、分子機序の解明がさらに進展すれば、これらの要因を標的とした新しい薬物療法が開発できるかも知れない。

物の性質も備えていると言えるかもしれない。さらに、加齢や遺伝素因など、現在は介入方法がない要因についても、これらがメタボリックシンドロームの成立にかかわる具体的な分子機序が解明されれば、将来的に新しい薬物治療法が開発されるかも知れない (図5)。

文 献

- 1) 横手幸太郎, 他: メタボリックシンドローム: 概念と今後の展開. Mebio 23: 66-71, 2006.
- 2) UK Prospective Diabets Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853, 1998.
- 3) Vedel P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348: 383-393, 2003.
- 4) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes

- Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999.
- 5) Delorme S, et al: Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol* 5: 184-189, 2005.
  - 6) Pyorala K, et al: Reduction of cardiovascular events by simvastatin in non-diabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27: 1735-1740, 2004.
  - 7) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
  - 8) Bergman A J, et al: Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 44: 1054-1062, 2004.
  - 9) Chobanian A V, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206-1252, 2003.
  - 10) Casas J P, et al: Effect of inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026-2033, 2005.
  - 11) Scheen A J: Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 64: 2537-2565, 2004.
  - 12) Rosenson R S: New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol* 30: 241-278, 2005.
  - 13) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
  - 14) UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-865, 1998.
  - 15) Ghazzi M N, et al: Cardiac and glycemetic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* 46: 433-439, 1997.
  - 16) Dormandy J A, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.

---

Drug Therapy

Koutaro Yokote, Yasushi Saito

Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,  
Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital

特集／見直される生活習慣病

メタボリックシンドローム

# メタボリックシンドロームの概念

横手 幸太郎 齋藤 康

## I. メタボリックシンドロームの歴史

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性や肥満を背景に脂質代謝異常、血圧の高値、耐糖能障害などが1個人に重なる症候群であり、粥状動脈硬化性心血管病や2型糖尿病の発症リスクが高い病態として昨今世界的に注目されている(図1)。メタボリックシンドロームが脚光を集める背景には、世界的な肥満人口の増加がある。これは20世紀後半の社会的変化により、先進諸国において運動不足や食べ過ぎ(高カロリー・高脂肪摂取)が一般的となったことに起因すると考えられている。

高血圧、高血糖、高尿酸血症など複数の心血管リスクファクターが重積した症例は1920年代から報告されていたようだが<sup>1)</sup>、偶発的な合併として

捉えられることが多く、普遍的な疾患概念の形成には至らなかった。一方、1980年代に入り、IGT(impaired glucose tolerance:耐糖能異常)や2型糖尿病など耐糖能障害をもつ人の多くがインスリン抵抗性を有し、ほかに高血圧、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症などの心血管危険因子を合併しやすいことにReavenが着目し、syndrome X(シンドロームX)として提唱した<sup>2)</sup>。複数のリスクファクターが重積して動脈硬化を促進する病態の背景に、インスリン抵抗性を含む共通基盤の存在を見出したことは慧眼と言うべきであろう。ただし同じ頃、冠動脈造影検査では異常を見出すことができない、冠微小循環の障害を原因とする狭心症に対して、既にシンドロームXという名称が循環器分野より与えられていたことから、これをcardiac syndrome X、Reavenの概念をmetabolic syndrome

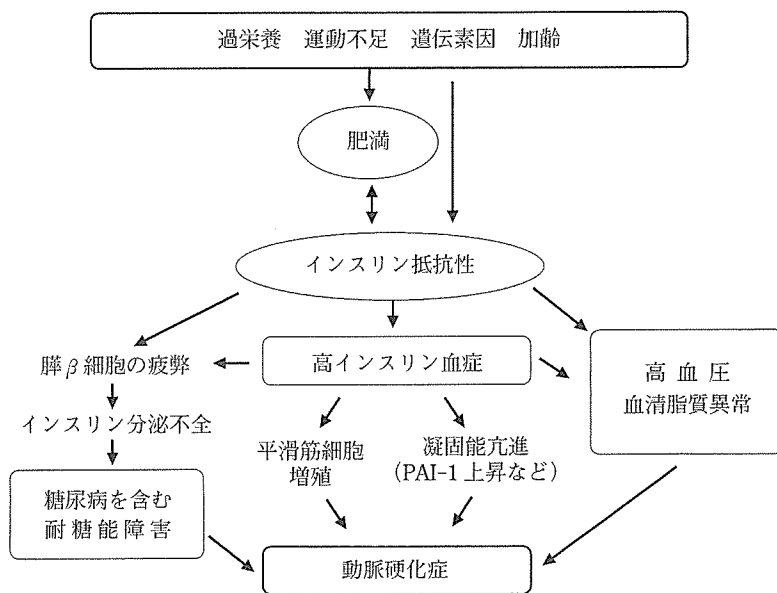


図1 メタボリックシンドロームの病態

Xと呼び分ける必要を生じ、やや紛らわしい側面があった。とはいえ、この metabolic syndrome X という名称が、のちの metabolic syndrome の命名にインスピレーションを与えたことは想像に難くない。

その後、DeFronzoらは、インスリン抵抗性の役割をより重視し、insulin resistance syndrome (インスリン抵抗性症候群) を提唱、2型糖尿病、肥満、高血圧、脂質代謝異常などのリスクファクターと動脈硬化性心血管病が重なり合う病態とした。

この頃、これら代謝性のリスクファクターが重積する共通の基盤として肥満の重要性が認識されるようになった。Kaplanらは上半身肥満、耐糖能障害、高トリグリセライド血症、高血圧という4種のリスクファクターが合併する病態を deadly quartet (死の四重奏) として報告する<sup>3)</sup>。肥満の中でも特に男性に多い上半身肥満の重要性を指摘した点だが、その後の展開に大きな影響を与えている。上半身肥満とはすなわち皮下脂肪でなく腹部内臓脂肪の特異的な蓄積を反映し、Kaplanらはその成り立ちに男性ホルモンの働きが重要と考えた。本邦の松澤らも、独立して内臓脂肪蓄積の病的意義を明らかにし、内臓脂肪症候群として提唱している<sup>4)</sup>。

かくして、その呼び名こそ異なるものの、内臓脂肪、肥満、インスリン抵抗性を基盤として複数のリスクファクターが重積し、相乗的に冠動脈性心疾患の発症リスクを高める病態の存在が広く認められてきたのである。

## II. 欧米で提唱されたメタボリックシンドロームの診断基準

このような状況のもと、1998年にWHOがこれらの考え方を metabolic syndrome (メタボリックシンドローム) として統一する提言を行った<sup>5)</sup>。WHOによるメタボリックシンドロームは、①2型糖尿病、IGTかIFG (impaired glucose tolerance)、インスリン抵抗性のいずれかを呈し、さらに②血圧高値、高トリグリセライド血症、中心性肥満 (内臓肥満)、微量アルブミン尿のどれか二つを合併するものを指す。すなわち、インスリン抵抗性と耐糖能障害に重きを置いた基準であった。この提言では、メタボリックシンドロームを心血管病のハイリスクグループとして位置づけると共に、糖尿病を合併していないメタボリックシ

ンドロームは将来2型糖尿病を発症する危険性が極めて高い病態であることに注意を喚起した。と同時に、この基準が発展途上にあることを自ら認め、中心性肥満、インスリン抵抗性、高インスリン血症などに関する国際的なコンセンサスの形成を将来の課題として挙げている。

これに対して、米国NCEP (National Cholesterol Education Panel) によるATPⅢ (Adult Treatment Panel Ⅲ) も独自の立場でメタボリックシンドロームの診断基準を打ち出した。ATPⅢは冠動脈性心疾患発症に最も寄与する要因としてLDLコレステロールを挙げているが、LDLコレステロールの値によらず心血管イベントを増加させるリスク増強因子 (risk enhancer) としてメタボリックシンドロームを位置づけている。ATPⅢの基準では、①腹部肥満、②高トリグリセライド血症、③低HDLコレステロール血症、④高血圧、⑤空腹時高血糖のうち3つ以上を併せもつ場合をメタボリックシンドロームと定めている。さらに、本病態は血栓形成や炎症を促進しやすいことも付記されている。WHO基準に比べると、診断における糖代謝異常の比重が低く抑えられ、本病態を単純にリスクファクターの集合体にとらえた感がある。すなわち、シンドロームXの登場後にわが国でしばしば唱えられた“マルチプルリスクファクター症候群”に近い趣旨といえよう。とはいえ、本基準に基づいて診断されたメタボリックシンドロームも、心血管病だけでなく2型糖尿病発症のハイリスク群であることが実証されており、各種メタボリックリスクファクターと糖代謝の深い関連性を改めて認識させられる。

## III. メタボリックシンドロームにみられる地域・民族差

メタボリックシンドロームという同じ名称に対して、WHOとATPⅢが異なる診断基準を用いることは当然混乱をきたしうる。片方の基準ではメタボリックシンドロームと診断され、もう一方の基準を用いればそうでない、という症例が少なからず現れるのである。これまでの議論から明らかかなように、メタボリックシンドロームの診断的意義は、心血管病あるいは2型糖尿病のハイリスクグループを特定し、その予防に役立てることにある。そのような観点で2つの基準を比較すると、例えばフィンランド人男性を対象とした場合にはATPⅢに比べてWHO基準の方が心血管病の発



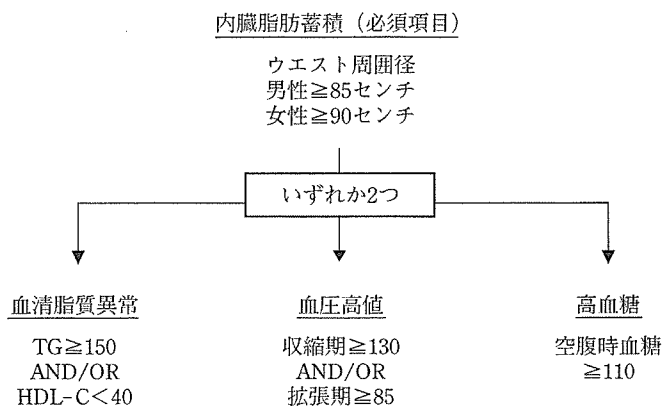


図 2 わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準

症予測により有効であり<sup>6)</sup>、逆にサン・アントニオ研究の対象群では ATPⅢが勝ることなどが示されている。もっとも、心血管病や2型糖尿病の発症に関連する遺伝的背景や環境要因の多様性、さらに民族間あるいは同一民族内でもインスリン抵抗性の程度が様々であることなどを考えると、これは決して不思議なことではない。

このような状況を受け、IDF (International Diabetes Federation) は、どの民族にも通用する実用性を重視したメタボリックシンドロームの診断基準を提案した<sup>7)</sup>。これはウエスト周囲径の測定による内臓肥満の存在を必要条件とし、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症、血圧高値、空腹時高血糖のどれか2つを満たすものをメタボリックシンドロームとした。内臓肥満の検出に用いるウエスト周囲径の基準値を、ヨーロッパ系、南アジア系、中国、日本、中東アメリカ系、アフリカ系、中近東それぞれの民族ごとに分けたことに特徴があり、ヨーロッパ人に比べアジア人は肥満が高度でなくとも2型糖尿病を発症することに配慮した結果といえる。

一方、わが国でも日本内科学会を中心に、日本人を対象としたメタボリックシンドロームの診断基準が作成・発表されたことは周知の通りである(図2)<sup>8)</sup>。近年、分子生物学的知見も含め、明らかにされつつある内臓脂肪組織の機能的な重要性を鑑み、本基準では“内臓脂肪蓄積”をメタボリックシンドローム病態の最上流因子として位置づけている。したがって、ウエスト周囲径による内臓肥満をその診断の必須項目とし、さらに脂質代謝異常、血圧高値、空腹時高血糖のうち2項目を満たせば診断確定に至る。閉経前の女性に見られる

肥満は皮下脂肪型がほとんどであることから、内臓脂肪蓄積のスクリーニングに用いるウエスト周囲径を“男性85cm以上”に対して“女性90cm以上”と、女性でより高値に設定したことも、わが国の診断基準の特徴である。

最近、新たに公表された ATPⅢによるメタボリックシンドローム診療指針修正版(2005年)では、腹部肥満の重要性を認識しながらも、単一の要因に重きを置かず、また実地診療における診断プロセスの単純化を目的として、肥満を初めとする各リスクを均等に扱う姿勢を貫いている<sup>9)</sup>。ここでいう“腹部肥満”では、内臓脂肪蓄積と皮下脂肪蓄積の区別を明確化していない点もユニークといえる。このように、“メタボリックシンドローム”の概念は、いまだ世界的に統一されているとは言えず、今後の動向が注目される。

シンドローム X に端を発し、現在のメタボリックシンドロームに至った流れの概略を図3に表す。

#### IV. 今後の課題

最近、米国糖尿病学会ならびにヨーロッパ糖尿病研究学会から、メタボリックシンドロームの概念に対して疑問を投げかける論文が発表された<sup>10)</sup>。それは WHO と ATPⅢによる診断基準に触れ、ある種の心血管リスクファクターが重積しやすい事実は認めながらも、その病因の解明が不完全であるとして、単一の“シンドローム(症候群)”として扱うのは時期尚早と指摘するものであった。また欧米の疫学研究者の間には、メタボリックシンドロームという臨床診断の有用性を疑問視する声も根強い。

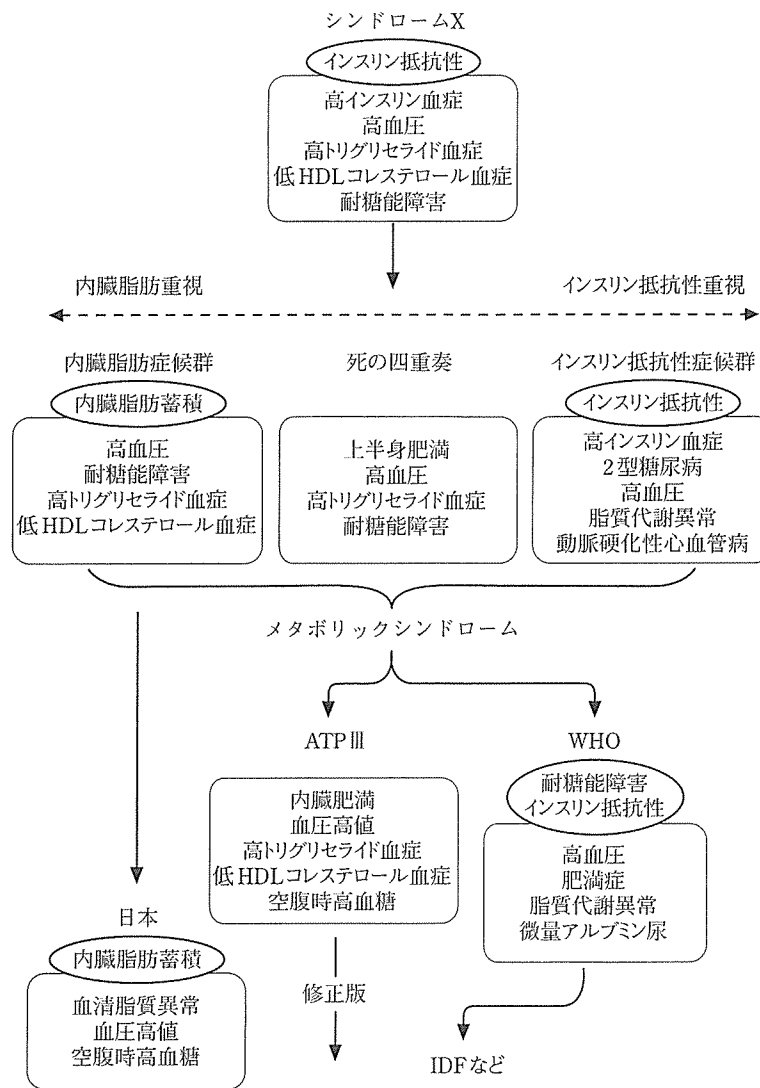


図 3 メタボリックシンドロームの概念成立の系譜

これらはいずれも、今後メタボリックシンドロームの概念が完成されていく過程で乗り越えなければならない課題と考えられる。内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性がメタボリックリスクファクターの重積をもたらす機序、民族や個人により合併しやすいリスクファクターの種類に差異がみられることなどについても、その原因がすべて明らかになったわけではない。その全容の解明には、基礎・臨床の両面から、さらに多くのデータ集積が必要である。メタボリックシンドローム発症の根幹に高カロリー・高脂肪摂取、運動不足、遺伝的要因、加齢の関与があることは疑いなく、食事・運動を中心とした生活習慣の是正が最も自然かつ理にかなった治療法であるが、病因機序の究明は新しい分子標的療法の開発にもつながる。特に視床下部のインスリン抵抗性とエネルギー代

謝・食欲など中枢神経性要因へのアプローチもメタボリックシンドロームの成立を考える上で重要となろう。

メタボリックシンドロームの診断的意義は、患者の心血管病あるいは2型糖尿病発症リスクが、①メタボリックシンドロームでない者に比べてどの程度高まるのか、②メタボリックシンドロームに対する介入により実際に軽減されるか、の2点に尽きるであろう。WHO、ATPⅢ、そしてわが国の診断基準のいずれについても、今後実施が予想される前向き研究の成績からフィードバックを受けるべきであり、その結果としてより良い基準に進化することが期待される。

最後に、内臓脂肪蓄積およびインスリン抵抗性を促進する普遍的な要因の一つとして「加齢」がある。世界的にも例をみない速度で社会の高齢化

が進むわが国は、近い将来メタボリックシンドローム様病態をもつ老人を多数抱える可能性がある。少なくとも現在、高齢者のメタボリックシンドロームがその生命予後やQOL（生活の質）にどのような影響を及ぼすかは不明であり、医療経済的な観点からもその診断の意義と適切な治療法の確立が重要と考えられる。

#### 文 献

- 1) Kylin, E.: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin, 44: 105-127, 1923.
- 2) Reaven, G.: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595-1607, 1988.
- 3) Kaplan, N. M.: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med, 149: 1514-1520, 1989.
- 4) Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Kotani, K., Keno, Y., Kobayashi, T., Tarui, S.: Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. Diabetes Res Clin Pract, 10(Suppl 1): S159-164, 1990.
- 5) Alberti, K. G., Zimmet, P. Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med, 15: 539-553, 1998.
- 6) Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA, 288: 2709-2716, 2002.
- 7) International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April, 2005: [http://www.idf.org/webdata/doc/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/doc/Metac_syndrome_def.pdf)
- 8) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌, 94: 794-809, 2005.
- 9) Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C. Jr., Spertus, J. A., Costa, F.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 112: 2735-2752, 2005.
- 10) Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M.: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 28: 2289-2304, 2005.

# 高脂血症治療薬の現在と今後

千葉大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

下山 立志

しもやま たつし

千葉大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

横手 幸太郎

よこて こうたろう

- ◎高脂血症は動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。病態は高コレステロール血症、高トリグリセライド(TG)血症、および両者の合併例に大別される。
- ◎LDL-コレステロールの低下が動脈硬化予防に有効であるが、最近ではメタボリックシンドロームが注目され、今後の高脂血症診療では高TG血症にも目を配る必要がある。
- ◎HMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系薬剤、陰イオン交換樹脂、イコサペント酸エチル製剤、ニコチン酸系製剤、プロブコール、デキストラン硫酸ナトリウムイオウを病態に応じて使い分ける。
- ◎近日発売予定のものにezetimibeがある。現在開発中のものにはCETP阻害性高脂血症治療薬、MTP阻害薬、PPAR $\alpha$ 作動薬、スクアレン合成酵素阻害薬、ACAT阻害薬などがある。

## KeyWords

メタボリックシンドローム  
高TG血症  
血清LDL-C  
HMG-CoA還元酵素阻害薬  
フィブラート系薬剤  
EPA製剤

【連絡先】 下山 立志  
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
千葉大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

## はじめに

高脂血症は高血圧、糖尿病、喫煙などと並ぶ動脈硬化性疾患の重要な危険因子のひとつである。わが国においても食生活の欧米化に伴い、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の増加が大きな問題となっているが、その背景に脂質代謝異常、特に血清LDL-コレステロール(C)値の上昇が指摘されている。スタチンによる大規模臨床試験は、LDL-Cの低下が動脈硬化予防に有効であることを証明したが、LDL-Cが高くない患者に虚血性心疾患が発症していることも事実である。動脈硬化性疾患ガイドラインでメタボリックシンドロームが取り上げられたのは、このような背景を考慮してのことである。

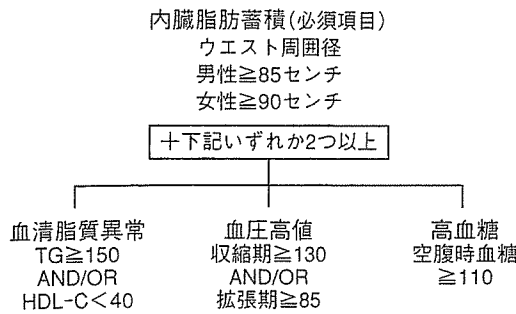
メタボリックシンドロームの診断項目には高LDL-C血症は含まれず、むしろ高トリグリセライド(TG)血症、低HDL-C血症が脂質異常として注目され、その本質的な基盤として腹部肥満、インスリン抵抗性が挙げられている(図1)<sup>1)</sup>。今後の高脂血症診療では高TG血症にも目を配る必要がある。これらのことを踏まえ、高脂血症治療薬の現状について述べたい。

## 各種高脂血症治療薬の効果(表1)

### 1. HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)

スタチンは、家族性高コレステロール血症(FH)を含むすべてのII a型高脂血症に対して第一選択薬である。II b型高脂血症に対しても有用であるが、コレステロールの増加に対してTGの増加のほうに優位な症例にはフィブラート系薬剤を第一

図1 メタボリックシンドロームの診断基準  
(日本内科学会など、2005)(文献1より引用)



選択とし、コレステロールの増加がTGの増加よりも優位な場合にスタチンを用いるようにする。

海外でのスタチンのエビデンスは多く報告されたが、日本人を対象にした最初の大規模無作為化比較試験のManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Studyで、プラバスタチンナトリウム(以下、プラバスタチン)が日本人の通常用量で冠動脈イベントリスクを有意に低下させることが示された<sup>2)</sup>。現在、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物(以下、アトルバスタチン)、ピタバスタチンカルシウム(以下、ピタバスタチン)、ロスバスタチンカルシウム(以下、ロスバスタチン)の6種が市販されているが、主作用であるLDL-Cの低下率の強さ(標準用量)からは、前3者がレギュラースタチン(約25%の低下)、アトルバスタチンとピタバスタチンをストロングス

タチン(約40%の低下)、さらに強力なロスバスタチンはスーパースタチン(50%以上低下)に分類される。

エビデンスが最も豊富であるプラバスタチンは副作用が最も少ないので使用しやすいが、ハイリスク患者では最初からストロングスタチンを使用し、厳格なコントロールを図ることが必要な場合もある。水溶性のプラバスタチンはP450(CYP)による代謝を受けないので、シクロスポリンとの併用で血中濃度が上昇すること以外の他剤による影響はほとんどないと言ってよい。親水性のロスバスタチン、CYPの代謝を受けないピタバスタチンも他剤の影響を受けないと考えられる。また、水溶性スタチンは肝選択性が強く他の臓器に対する影響は少ないが、脂溶性スタチンは血中濃度依存的に肝以外の臓器に対する影響が強くなる。

## 2. フィブラート系薬剤

フィブラート系薬剤は、高TG血症を伴ったIV型およびIIb型高脂血症に第一選択である。本系統薬剤(クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート)の作用は、超低比重リポ蛋白(VLDL)の肝における合成抑制、VLDLの異化促進作用が主なものである。HDL-Cの上昇も認められる。強力なコレステロール低下作用、スタチンに匹敵し得る冠動脈イベント抑制作用の報告がある<sup>3)</sup>。低HDL-C血症は重要な危険因子で、フィブラート系薬剤投与が考慮される。HDL-C単独低下症のみならず、動脈硬化惹起性のリポ蛋白

表1 各種高脂血症治療薬の効果

分類	LDL-C	TC	TG	HDL-C	一般名
HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)	↓↓↓	↓↓	↓	↑	プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム
フィブラート系薬剤	↓	↓	↓↓↓	↑↑↑	ベザフィブラート、フェノフィブラート
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓	—	↑	コレステミド、コレステラミン
EPA	—	—	↓	—	イコサペント酸エチル
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	ニコモール、ニセリトロール
プロブコール	↓	↓	—	↓↓	プロブコール
デキストラン硫酸ナトリウムイオウ	↓	↓	↓	↑	デキストラン硫酸ナトリウムイオウ

EPA: イコサペント酸エチル、LDL-C: LDL コレステロール、TC: 総コレステロール、TG: トリグリセリド、HDL-C: HDL コレステロール

であるsmall dense LDLやレムナント粒子の出現に対しても、フィブラート系薬剤が最も強力である。なお、スタチンとの併用は原則禁止である。

クリノフィブラート以外は、腎排泄性のため腎機能障害者では骨格筋障害が出現しやすい。また、ワルファリンの作用増強もあるので注意する。インスリン感受性増強の報告もあり、経口血糖降下薬、インスリン使用中の糖尿病患者ではまれに低血糖を起こすこともある。

### 3. 陰イオン交換樹脂

陰イオン交換樹脂のコレステラミンやコレステミドは、コレステロールの代謝産物である胆汁酸の小腸からの再吸収を阻害することにより肝のコレステロール需要を高め、肝細胞のLDL受容体を増加させて血清LDLコレステロールを低下させる。さらに、スタチンとの併用で肝でのLDL受容体増加作用を増強する。

### 4. イコサペント酸エチル製剤

本剤の特徴は、血小板におけるアラキドン酸カスケードをブロックして血小板凝集抑制をもたらし、血栓形成を防止することにある。また、肝でのVLDL合成を抑制することにより血清TG値や総コレステロール(TC)値を低下させる。Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) 試験では、スタチンにイコサペント酸エチル(EPA)製剤を併用することでさらにLDL-Cを低下させ、冠動脈イベントの抑制効果もあることが証明された<sup>4)</sup>。EPAは青身の魚に多く含まれる脂肪酸であり、長期に摂取しても安全性に問題はないとされているが、抗血小板作用を有するため出血傾向例では慎重に投与する。

### 5. ニコチン酸系製剤

わが国ではニコチン酸誘導体であるニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロールなどが使用されている。肝におけるVLDL合成低下が主な作用であり、II b型の高脂血症患者が適応となる。コレステロール低下作用はそれほど強くないが、ユニークな作用として動脈硬化促進因子と考えられるリポ蛋白[Lp(a)]の低下作用が報告されており、高Lp(a)血症に選択的に利用できる。耐糖能悪化、消化性潰瘍の活動化、尿酸上昇など

に注意する。顔面紅潮もあるがアスピリンとの併用で抑制されるので、動脈硬化予防の面からも勧められる。強いLDL-C低下作用を持つスタチンと、中性脂肪を低下させHDLを上昇させるニコチン酸の併用療法は、スタチン単独療法でLDL-Cがガイドラインの目標値に到達しない例や高TG血症を合併した例に非常に有効である。冠動脈疾患の予防についても効果が認められている<sup>5)</sup>。

### 6. プロブコール

プロブコールの適応は高コレステロール血症(原発性ならびに続発性高コレステロール血症)であり、高TG血症には有効ではない。FHで黄色腫やアキレス腱肥厚の強い症例、すでに狭心症や心筋梗塞を有する症例の二次予防に適している<sup>6)</sup>。

### 7. デキストラン硫酸ナトリウムイオウ

デキストラン硫酸ナトリウムイオウは、リポ蛋白リパーゼや肝性トリグリセリドリパーゼ活性を高めてVLDLや中比重リポ蛋白(IDL)の異化を促進する作用を持ち、高VLDL血症がよい適応となるが、軽度の高カイロミクロン血症にも有効である。抗凝固作用を有するため、出血傾向例では慎重に投与する。ワルファリンカリウムの作用増強もあり、併用には注意する。

## 現在承認申請中の新薬

近日発売予定のezetimibe(シェリング・プラウ)は、空腸の腸細胞の刷子縁に局在するNiemann Pick C1 like 1(NPC1L1)に作用してコレステロール吸収を抑制する。小腸においてコレステロールの吸収だけを選択的に阻害するため、ビタミンの吸収障害などは認めないとされている。ezetimibe 10mg/日の投与では、LDL-Cの低下率は20%弱に過ぎないが、副作用でスタチンを使えない症例への使用が期待される。またezetimibeをスタチンと併用すると、LDL-Cはスタチン単独投与時よりさらに低下する<sup>7)</sup>。同じLDL-C低下率を得るのにスタチンの用量を増やすと、横紋筋融解症を含む合併症の頻度が高まる危険性がある。一方、スタチンとezetimibeの併用療法は、安全かつ確実にLDL-Cを低下させることができる。

## 現在開発中の薬剤

現在開発中の薬剤の概要を以下に示す。

### 1. CETP 阻害性高脂血症治療薬 torcetrapib (Pfizer社)

コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) は血漿糖蛋白であり、HDL-CがLDL-Cへ転換するのを促進するが、本剤はこの化学反応を阻害することでHDL-Cを増加させる。Pfizer社がアトルバスタチンとの配合剤の臨床試験 (phase III) を欧米で進めている。CETP欠損症で動脈硬化が多いという報告があり、CETP阻害薬の使用については慎重な意見もある。

### 2. MTP 阻害薬

ミクロソームトリグリセリド転送蛋白 (MTP) は主に肝と小腸に認められ、アポB含有リポ蛋白の合成に必要な細胞内蛋白である。MTP阻害薬は、アポB含有リポ蛋白の合成を阻害しリポ蛋白の分泌を減少させて血清脂質を改善する。

### 3. PPAR $\alpha$ 作動薬

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) $\alpha$  に対する作動薬は、脂質低下とコレステロール逆転送経路の活性化によってHDL-C上昇作用を有し、また動脈硬化を抑制する。

### 4. ACAT 阻害薬

肝や小腸・副腎・マクロファージなどの細胞内に存在する acylcholesterol-acyltransferase (ACAT) を阻害し、リポ蛋白の放出を抑制して血中コレステロールを低下させるほか、血管壁に直接作用してマクロファージの細胞内へのコレステロールエステル蓄積を阻害し泡沫化を抑制するが、多くの薬剤は効果が不十分なことと副腎毒性の問題で開発が中止されている。

### 5. スクアレン合成酵素阻害薬

スクアレン合成酵素阻害薬はコレステロール合成系で、HMG-CoA還元酵素より下流でコレステロールの合成を阻害する。

## 現状の課題と今後の展望

今日、一般的に用いられている脂質代謝異常の治療法のほとんどはLDL受容体を中心としたLDL

代謝系に作用し、血清LDL-C値の低下を促すものであり、これらの薬剤は粥状動脈硬化抑制作用が実証されている。HDL代謝経路、いわゆるコレステロール逆転送経路の研究が進みSR-BIやATP結合輸送膜蛋白 (ABCA1) が同定されているが、その全容は明らかでなく、HDL代謝系に直接作用する薬剤はいまだ実用化されていない。今後この経路に直接働きかける治療法や、メタボリックシンドロームなどを改善させる高脂血症治療薬の開発が期待される。

## 謝 辞

本稿のご校閲を賜りました、齋藤 康教授に御礼申し上げます。

## ■文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの診断基準。日本内科学会雑誌，94：794-809，2005。
- 2) MEGA Study Group：Design and Baseline Characteristics of a Study of Primary Prevention of Coronary Events With Pravastatin Among Japanese With Mildly Elevated Cholesterol Levels. *Circ J*，68：860-867，2004。
- 3) Rubins HB, *et al.*：Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*，341：410-418，1999。
- 4) Yokoyama M, *et al.*：Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia；rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*，146：613-620，2003。
- 5) Davignon J, *et al.*：Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*，73：339-345，1994。
- 6) Yokoi H, *et al.*：Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty；the Probuocol Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol*，30：855-862，1997。
- 7) Feldman T, *et al.*：Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*，93：1481-1486，2003。

Young Investigator Award 2)

# 大小血管障害の形成における TGF- $\beta$ /Smad3 経路の役割の解明

横手幸太郎\*

TGF- $\beta$  は、細胞増殖抑制、マトリクス産生、抗炎症作用などを示す多機能サイトカインである。糖尿病合併症との関連では、高血糖状態においてそのリガンドおよびレセプターの高発現が報告され、特に腎症の発症進展に重要な役割を担うと考えられてきた。筆者らは、TGF- $\beta$  の主要シグナル分子である Smad3 のノックアウトマウス (KO) を用い、糖尿病性腎症ならびに動脈硬化病変形成におけるその役割を検討した。Smad KO では、高血糖に伴う腎糸球体初期病変の形成が抑制された。一方、内皮傷害モデルや高脂血症モデルで惹起される動脈硬化病変は Smad3 の欠損により著しく増強し、その原因は平滑筋細胞およびマクロファージの機能変化にあると推察された。したがって、内因性 Smad3 は、TGF- $\beta$  の下流で糖尿病性腎症促進性に働くと共に、各種動脈硬化病変に対してはこれを一定範囲内に抑制する働きを担うと考えられる。

KEY WORDS : TGF- $\beta$ , Smad3, 腎症, 動脈硬化

〔糖尿病合併症 20 (2) : 112~118, 2006〕

## はじめに

TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) は、細胞増殖抑制、マトリクス産生、炎症抑制を初めとして多彩な作用を示すポリペプチドであり、アクチビンや BMP (bone morphogenic protein) などと共に TGF- $\beta$  スーパーファミリーを形成する<sup>1)</sup>。TGF- $\beta$  には、TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ , TGF- $\beta_3$  という3つのアイソフォームが存在し、その中心的分子である TGF- $\beta_1$  は血管壁において高い発現を示す。また糖尿病状態では腎組織における TGF- $\beta$  の発現増加が知られている。筆者はこれまで、血管障害における細胞増殖因子の働きについて研究を進めてきたが、本講演記録では糖尿病合併症の形成における TGF- $\beta$ 、特に Smad3 シグナルの役割について、糖尿病性腎症と大血管障害(動脈硬化)に焦点を当て紹介する。

## TGF- $\beta$ によるシグナル伝達

TGF- $\beta$  はジスルフィド結合した二量体ポリペプチドとして存在する。生合成ののち潜在型として細胞外へ放出

\* 千葉大学医学部附属病院糖尿病代謝内分泌内科



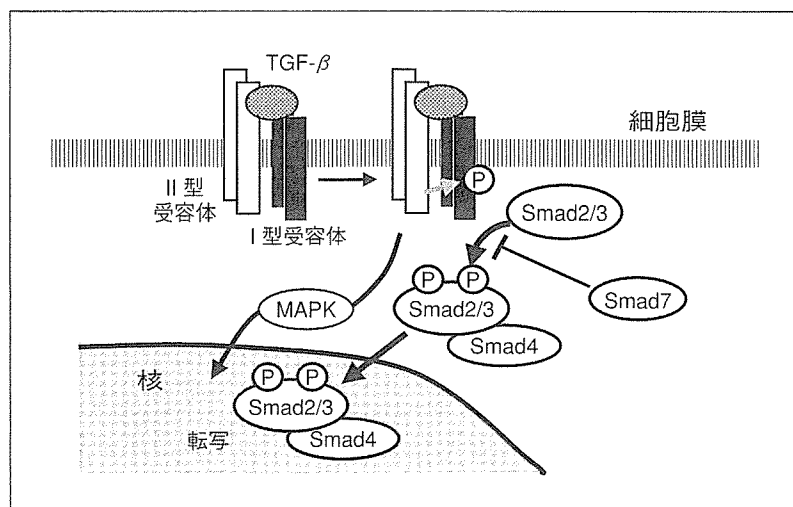


図1 TGF- $\beta$  による細胞内シグナル伝達経路の概略  
Smad2/3はSmad2またはSmad3を、MAPKはMAPキナーゼを表す。Pはリン酸化を示す。

され、プロテアーゼの働きにより活性化を受けて細胞表面の受容体へ結合できるようになる<sup>1)</sup>。TGF- $\beta$ 受容体はI型とII型の2種類に分けられ、いずれも細胞内にセリンスレオニンキナーゼ領域を持っている。TGF- $\beta$ との結合により受容体はヘテロ四量体を形成し、II型がI型受容体の細胞内領域をリン酸化する(図1)。I型受容体は特異型Smad(R-Smad)と呼ばれるSmad2やSmad3を基質としてリン酸化し、R-Smadは共有型Smad(Co-Smad)であるSmad4と結合、共に核内へと移行する。そして種々の転写因子や転写共役因子、共役抑制因子などと結合し、標的遺伝子の

転写を調節する。一方、抑制型Smad(I-Smad)と呼ばれるSmad7は活性化されたI型受容体に結合するなどしてその作用を抑制する。このほか、MAPキナーゼ経路もTGF- $\beta$ によって活性化される<sup>2)</sup>、主たる作用はSmad経路によるものと理解されている。

## TGF- $\beta$ と糖尿病合併症

### 1 糖尿病性腎症とTGF- $\beta$

糖尿病性腎症の形成過程で、TGF- $\beta$ は中心的な役割を果たすと考えられている<sup>3)</sup>。その根拠をまとめると、以下のようになる。①糖尿病腎組織ではTGF- $\beta$ の発現がmRNAならびに蛋白レベルで確認され、また、II型受容体の発現上昇も報告されている。さらに、TGF- $\beta$ の作用が亢進している1つの証拠として、糖尿病糸球体組織におけるSmad分子の活性上昇が捉えられている。②高血糖、AGE(終末糖化産物)、活性酸素、PKCの活性化、グルコサミン、アンジオテンシンIIといった糖尿病による腎障害形成に重要な媒介分子のいずれもがTGF- $\beta$ の活性化を導くことが知られている。③TGF- $\beta$ は、糖尿病性腎症の病理学的な特徴である糸球体や尿細管の硬化性変化に関わるI・IV型コラーゲンやフィブロネクチンの産生と沈着作用を促進する作用を持つ。④動物実験において、中和抗体等を用いた抗TGF- $\beta$ 療法が、糖尿病による腎組織の変化を少なくとも部分的に抑制しうる。また、レニン・アンジオテンシン系の阻害により糖尿病性腎症の進展を抑制できることが臨床的に示されているが、この時、尿中アルブミン排泄だけでなく尿中の活性型TGF- $\beta$ 濃度も低下することが報告されている。

筆者らは、糖尿病の腎糸球体変化におけるTGF下流シグナル分子の役割を直接的に証明するため、主要シグナル分子として知られるSmad3のノックアウトマウス(以下、Smad3 KOと表記)を用い、糖尿病による腎糸球体の初期変化を解析した<sup>4)</sup>。すると、野生型マウスではストレプトゾトシン投与による高血糖状態が尿中アルブミン排泄、糸球体基底膜厚ならびに糸球体組織におけるフィブロネクチンやIV型コラーゲンmRNA発現の増加をもたらしたのに対し、Smad3 KOではこれらの変化がみられなかった(図2)。TGF- $\beta$  mRNAの発現は両マウス糸球体において同等であった。これらの結果から、①糖尿病でみられる腎糸球体の初期変化にTGF- $\beta$ /Smad3経路が関わること、②Smad3機能の抑制により糸球体が糖尿病性変化に抵抗性を示すことが示された。

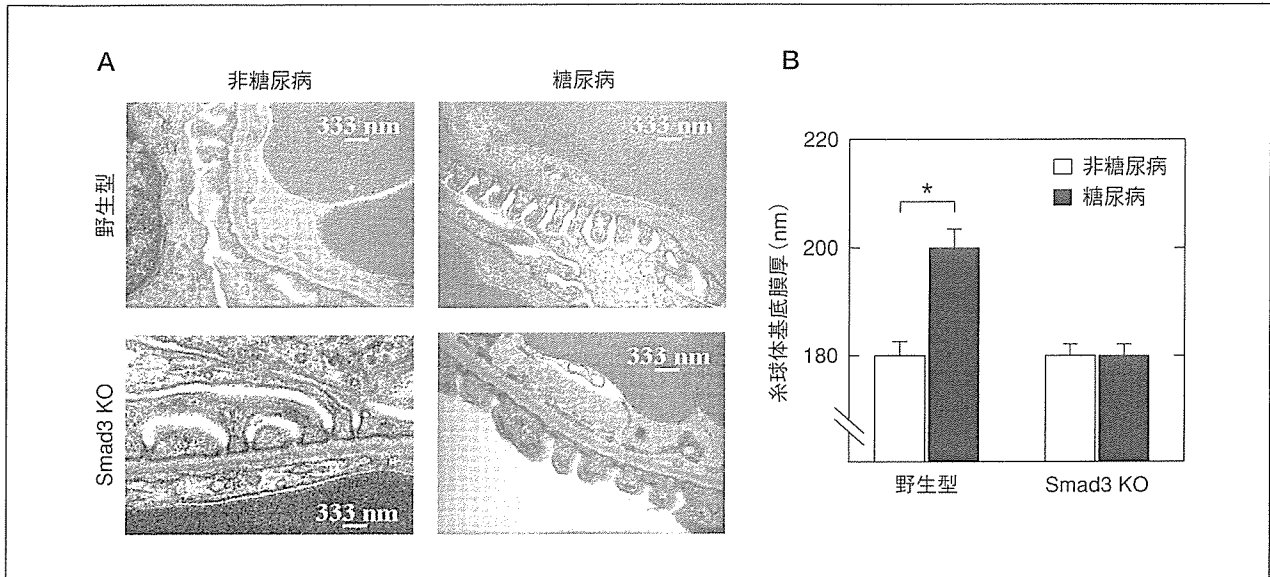


図 2 Smad3 ノックアウトマウス (KO) では、糖尿病による糸球体基底膜の肥厚が見られない。文献 4) より引用・改変  
 A: ストレプトゾトシンによる糖尿病惹起後 4 週の糸球体基底膜の代表的電子顕微鏡像を示す。  
 B: 糸球体基底膜厚の平均値を示す。

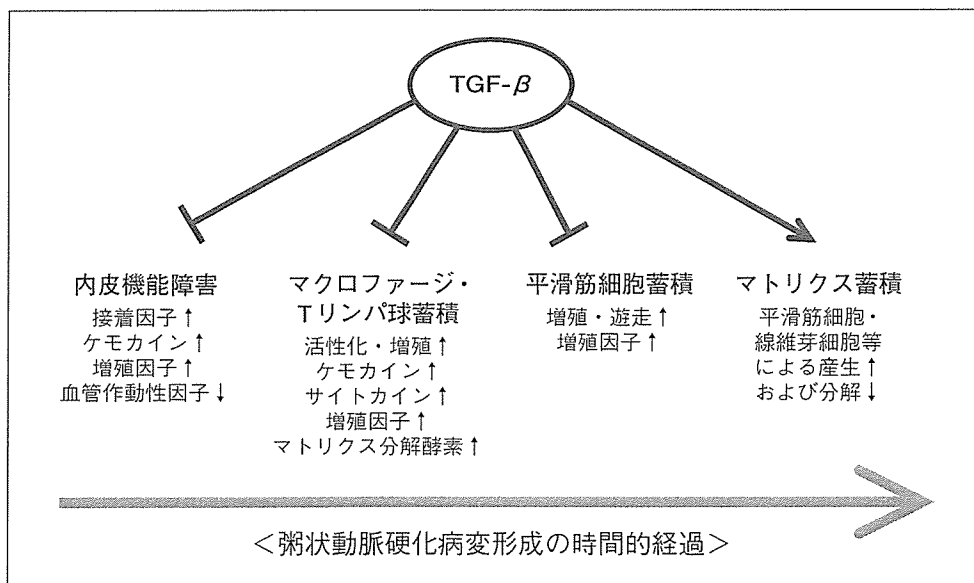


図 3 粥状動脈硬化病変形成の主要ステップと TGF-β の作用

## 2 網膜症・神経障害と TGF-β

耐糖能正常者に比べ、非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM ≡ 2 型糖尿病) 患者では、血中の TGF-β<sub>1</sub> 濃度が有意に高く、特に網膜症や神経障害を有する患者ほど高値を示したとの報告がある<sup>9)</sup>。ただし、腎症の場合に比べると有意な研究成績が少なく、網膜症・神経障害の形成における TGF-β の役割については不明な点が多い。

## 3 動脈硬化と TGF-β

### 1) TGF-β はプラークを安定化させる

TGF-β が示す様々な生物学的作用、そして各種の臨床研究や動物実験の成績から、TGF-β は粥状動脈硬化プラーク

クを抑制・安定化させる働きをもつことが示唆されている。粥状動脈硬化病変形成の主要ステップとそれらに対する TGF- $\beta$  の作用を図 3 に示す。TGF- $\beta$  は、内皮細胞における接着分子の発現やマクロファージにおけるコレステロールエステルの蓄積、T リンパ球の機能等を抑制するとともに、平滑筋細胞（以下 SMC）によるマトリクス産生を増加させ、同時にその分解を阻害すると考えられる。すなわち、血管壁内膜における炎症性細胞の集簇と活性化を阻害し、マトリクスに富む安定なプラーク形成に働くと考えられるのである<sup>6)</sup>。実際、高脂血症・粥状動脈硬化モデルとして知られるアポ E KO に Lp (a) を過剰発現させると、TGF- $\beta$  の活性化が損なわれて粥腫の形成が促進される。一方、可溶性の II 型受容体や TGF- $\beta$  中和抗体の投与により TGF- $\beta$  作用を抑制した場合にも病変部位のマクロファージ集積がより高度となる。また臨床的にも、重症冠動脈疾患患者における血中 TGF- $\beta$  濃度の低値であることや血中濃度の低下をもたらす TGF- $\beta_1$  の遺伝子多型が心筋梗塞の発症リスクと関連することなども報告されている<sup>7)</sup>。逆に、タモキシフェン投与による TGF- $\beta$  の血中濃度を上昇が病変の抑制と関連することも、動物実験および臨床的観察で示されている。

## 2) TGF- $\beta$ は再狭窄病変を促進する

これに対して、再狭窄病変あるいはバルーン傷害後の新生内膜肥厚については、TGF- $\beta$  が促進的に働くことが、さまざまな検討により示されている。動物実験において、バルーンによる内皮傷害後の新生内膜肥厚は、TGF- $\beta$  蛋白の全身投与やウイルスベクターによる TGF- $\beta$  遺伝子導入によって増強される<sup>8)</sup>。また、中和抗体、可溶性 II 型受容体、リボザイムなどを用いた TGF- $\beta$  作用の抑制はいずれも内膜肥厚による狭窄性変化を軽減させる<sup>9)</sup>。臨床的にも、PCI 後の再狭窄病変組織で TGF- $\beta$  の高発現が報告されており<sup>10)</sup>、このように、血管傷害後の内膜肥厚を TGF- $\beta$  が促進することはコンセンサスとなりつつあり、その本質は、マトリクス沈着の増強にあると考えられる。

## 3) Smad3 シグナルと動脈硬化

以上のように、TGF- $\beta$  は、粥状動脈硬化に対しては抑制的、再狭窄に対しては促進的に働くことから、動脈硬化をトータルに捉えた場合には功罪相半ばした分子と考えられる。

ここで筆者らは TGF- $\beta$  下流の単一経路として前述の Smad3 経路に着目し、Smad3 KO における動脈硬化病変の性質を検討した。まず、大腿動脈の内皮細胞に傷害を加えて生じる新生内膜肥厚を形態学的に観察したところ、Smad3 KO では野生型マウスに比べて著しい肥厚の増強がみられ(図 4)<sup>11)</sup>、その病変はコラーゲン沈着の減少と血管平滑筋細胞数の著しい増加を特徴としていた。*In vitro* の検討から、Smad3 KO 平滑筋細胞は TGF- $\beta$  による細胞増殖抑制作用に抵抗性であること、TGF- $\beta$  に対する遊走能は保たれていること、TGF- $\beta$  によるマトリクス産生能が現弱していること、TGF- $\beta$  による MMP (マトリクスメタロプロテイナーゼ) 活性の抑制がみられないこと、などが明らかとなった。以上の結果から、Smad3 の欠損により血管平滑筋細胞における TGF- $\beta$  増殖抑制作用が減弱すると共に、マトリクスの減少により中膜から内膜への SMC 遊走が促進され、著しい内膜肥厚病変が形成されたものと推察された(図 5)。

一方、粥状動脈硬化モデルマウスとして知られるアポ E KO と Smad3 KO とを交配させて Smad3 / アポ E ダブル KO を樹立したところ、アポ E 単独 KO と比べて高コレステロール血症の程度に差異はないものの、泡沫化マクロファージの蓄積を特徴とする粥腫様動脈病変の著しい増強を呈することがわかった(小林ら未発表データ)。その機序としては、病変部位におけるマクロファージが、TGF- $\beta$  による増殖抑制を逃れること、TGF- $\beta$  による MCP-1 遺伝子発現の抑制効果が現弱することなどが推察された。このように、Smad3 シグナルの欠損は、TGF- $\beta$  そのものの作用とは異なり、血管傷害・高脂血症いずれのモデルにおいても病変形成を促進することが明らかとなった。つまり、内因性 Smad3 シグナルは粥状動脈硬化・再狭窄いずれの病変に対しても抑制的に働くことが示唆されるとともに、TGF- $\beta$  が内皮傷害後の新生内膜肥厚を促進する陰に Smad3 非依存性シグナルの関与が推察される(図 6)<sup>12)</sup>。

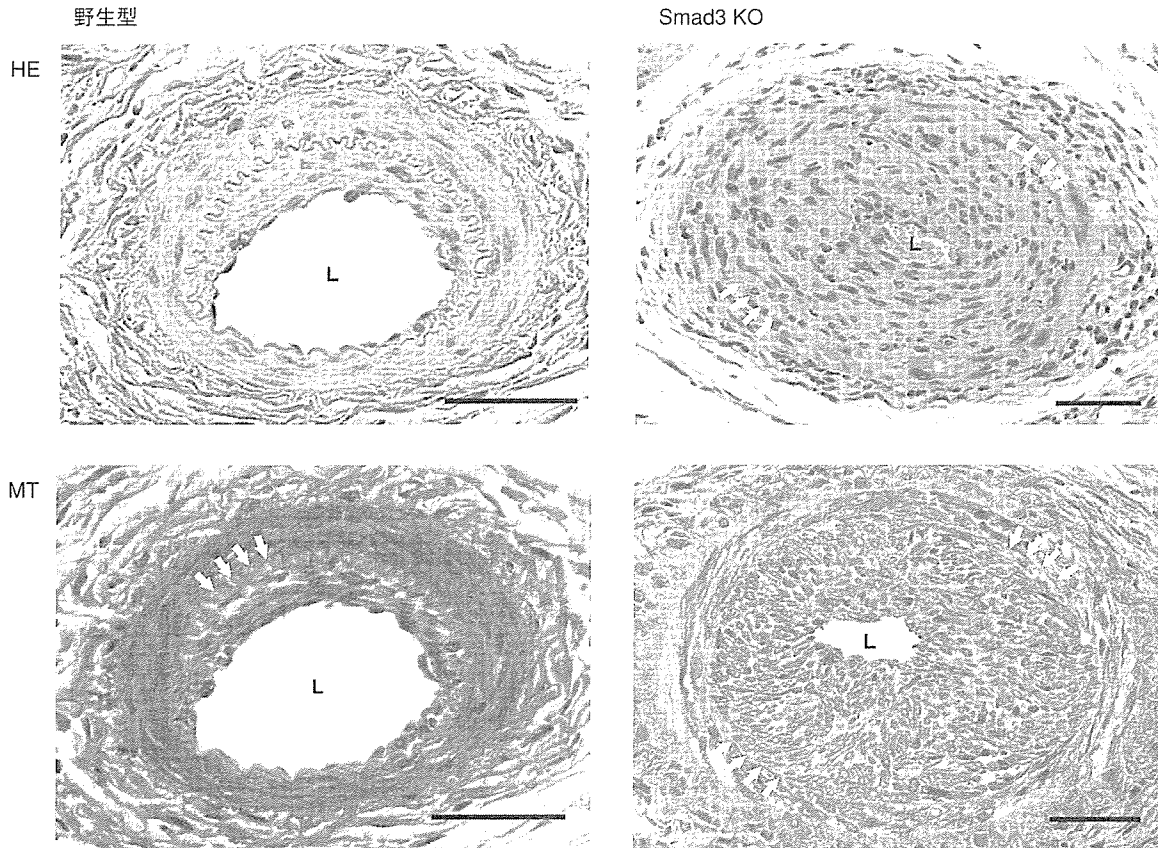


図4 Smad3 KO は、内皮傷害に伴い平滑筋細胞に富むがマトリクス沈着の少ない、顕著な内膜肥厚病変を呈する。文献 11) より引用・改変  
 HE: ヘマトキシリン・エオジン染色, MT: マッソン・トリクローム染色。矢印は内弾性板の位置を表す。スケールは 50  $\mu$ m を表す。

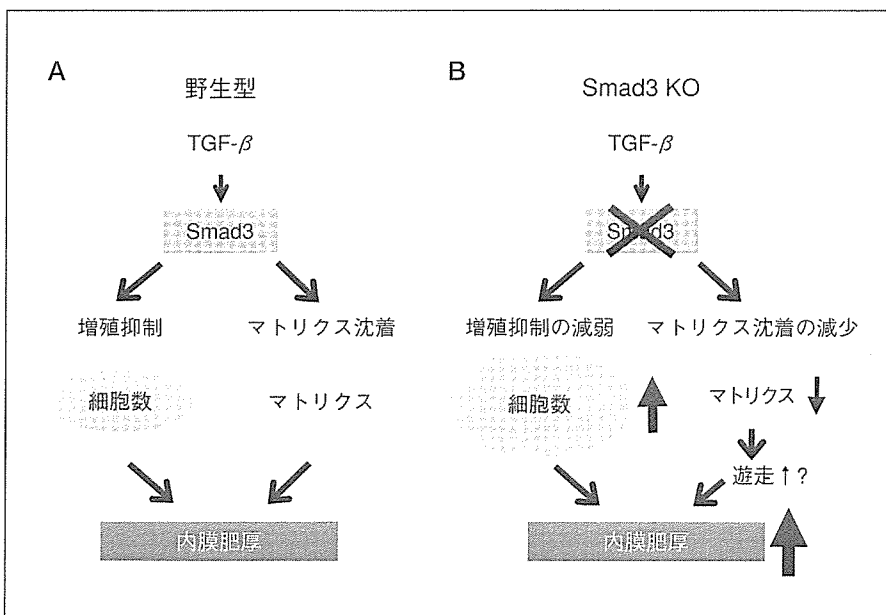


図5 Smad3 欠損による内膜肥厚増強の機序  
 内因性 Smad3 の存在下では、TGF- $\beta$  は内膜平滑筋細胞の増殖を抑制するとともにマトリクス沈着を誘導し、総体として内膜肥厚が一定範囲にとどまる (A)。一方、Smad3 が欠損すると、内膜平滑筋細胞は TGF- $\beta$  による細胞増殖抑制に抵抗性を示し、内膜における平滑筋細胞増殖が亢進する (B)。マトリクス沈着の減少もまた、中膜から内膜への平滑筋細胞遊走促進に働くと考えられる。