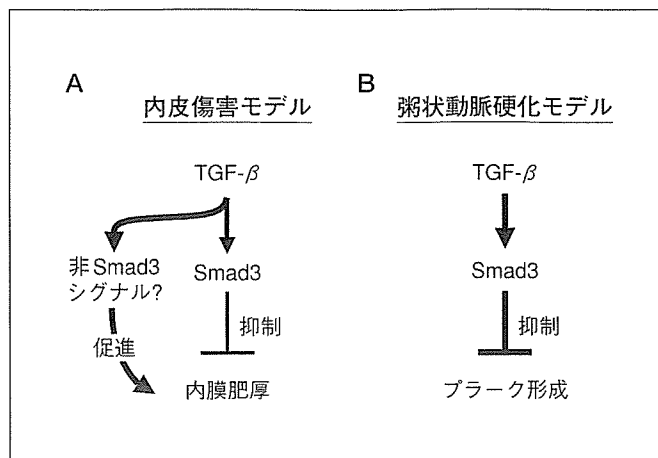


図 6

二種類の動脈硬化モデルを用いた Smad3 ノックアウトマウスの解析に基づく Smad3 の役割(仮説)。  
 A: 内皮傷害モデルにおいて, Smad3 は内膜肥厚に対し抑制的な作用を示す。TGF- $\beta$  が新生内膜形成を促進する作用は, 非 Smad3 シグナルを介する可能性がある。  
 B: 粥状動脈硬化モデルにおいて, Smad3 はプラーク抑制的な働きを有するようである。文献 12) より引用・改変。



### おわりに: 今後の展望

腎組織における TGF- $\beta$  シグナルの特異的抑制は, 糖尿病性腎症に対する新しい治療法として有望であり, 具体的には, ① TGF- $\beta$  の発現と活性化, ② 受容体, ③ 細胞内シグナル伝達, の各ステップがその標的となりうる<sup>1,13)</sup>。一方, 動脈硬化に対しては, TGF- $\beta$  そのものよりも, Smad3 に代表される細胞内シグナルの特異的修飾が, 治療法としてより有効である可能性がある。今後解明されていくべき点として, 図 6 で示された Smad 非依存性シグナルも興味深い存在である。

近年, “癌” の研究において, TGF- $\beta$  は初期過程では細胞の“癌化”を抑制するものの, 晩期にあってはむしろその“悪性化”を促進することが報告されている。動脈硬化においてもすべての過程で TGF- $\beta$  が同じ作用を示すとは限らず, 今後 stage-specific な作用にも注目すべきと考えられる。特に, 糖尿病の動脈硬化に特徴的な血管組織の硬化を克服するには, TGF- $\beta$  作用の解明が重要な鍵を握ると考えている。

### 【謝 辞】

本研究を遂行するに当たりご指導・ご助言を賜りました千葉大学大学院医学研究院細胞治療学齋藤 康教授, 東京都老人医療センター内分泌科森聖二郎先生, 共に研究を推進して下さいた小林一貴先生を初めとする分子老化研究室のメンバーに御礼を申し上げます。

### 文 献

- 1) 宮澤恵二, 横手幸太郎, 宮園浩平: 新細胞増殖因子のバイオロジー・羊土社, 東京 (2001)
- 2) Moustakas A, Heldin C-H: Non-Smad TGF- $\beta$  signals. *J Cell Sci* **118**: 3373~3584 (2005)
- 3) Ziyadeh FN: Mediators of diabetic renal disease: The case for TGF- $\beta$  as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* **15**: S55~S57 (2004)
- 4) Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, *et al.*: Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. *Biochem Biophys Res Commun* **305**: 1002~1007 (2003)
- 5) Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, *et al.*: Elevated plasma levels of transforming growth factor beta 1 in NIDDM. *Diabetes Care* **19**: 1113~1117 (1996)
- 6) Grainger DJ: Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24**: 399~404 (2004)
- 7) Arkhurst RJ: TGF $\beta$  signaling in health and disease. *Nat Genet* **36**: 790~792 (2004)
- 8) Nabel EG, Shum L, Pompili VJ, *et al.*: Direct transfer of transforming growth factor  $\beta$ 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**: 10759~10763 (1993)
- 9) Nikol S, Isner JM, Pickering JG, *et al.*: Expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest* **90**: 1582~1592 (1992)

- 10) Wolf YG, Rasmussen LM, Ruoslahti E, *et al.*: Antibodies against transforming growth factor- $\beta$ 1 suppresses intimal hyperplasia in a rat model. *J Clin Invest* **93**: 1172~1178 (1994)
- 11) Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, *et al.*: Targeted disruption of TGF- $\beta$ -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ Res* **96**: 904~912 (2005)
- 12) Yokote K, Kobayashi K, Saito Y: The role of Smad3-dependent TGF- $\beta$  signal in vascular response to injury. *Trends Cardiovasc Med* (2006) [in press]
- 13) 磯野元秀。糖尿病性腎症における TGF- $\beta$  システムの活性化。内分泌・糖尿病科 **20**: 218~222 (2005)

— ABSTRACT —

**Role of TGF/Smad3 Signal in Diabetic Vascular Disease**

Koutaro Yokote

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

Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  is a multifunctional cytokine involved in growth inhibition, matrix production and immunomodulation. Overactivation of TGF- $\beta$ , both at the ligand and receptor levels, has been implicated in development of diabetic nephropathy. On the other hand, the precise role of TGF- $\beta$  signaling in atherosclerotic vascular diseases remains unclear. We recently discovered that mice lacking Smad3, a major downstream mediator of TGF- $\beta$ , are resistant to streptozotocin-induced early diabetic glomerulopathy. Smad3 knockout mice also showed enhanced neointimal hyperplasia with decreased matrix deposition in response to endothelial injury, due to alteration in vascular smooth muscle cell function. This review summarizes our findings on the role of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling in formation of large and small vessel diseases, with special interest in diabetic nephropathy, arterial neointimal hyperplasia and atherosclerosis.

## メタボリックシンドロームにおける 動脈硬化性疾患発症とその予防対策

Atherosclerotic vascular disease and its prevention in metabolic syndrome

横手幸太郎 齋藤 康

**Key words** : メタボリックシンドローム, 動脈硬化性疾患, 糖尿病, コレステロール, 生活習慣改善

### 1. 動脈硬化性疾患とメタボリックシンドローム

心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患(または心血管病)は、我が国における死因の3割を占める。1990年代までは、粥状動脈硬化の発症と進展をもたらす危険因子としてコレステロールが最重要視されてきたが、画期的なLDL低下薬剤であるスタチンの登場などにより、一般に高コレステロール血症は制御可能な対象と考えられるようになった。一方、肥満や耐糖能障害を抱える人口の爆発的増加と関連し、コレステロールに取って代わる動脈硬化の危険因子として昨今世界的に注目されているのがメタボリックシンドロームである。

我が国では、粥状動脈硬化との関連が特にクローズアップされているメタボリックシンドロームだが、糖尿病を合併していないメタボリックシンドローム患者の場合、将来の2型糖尿病の発症リスクが特に高いことでも知られる<sup>1,2)</sup>。Sattarらによれば、メタボリックな危険因子を3個重ね持つ患者の心血管病発症リスクは危険因子を持たない者の約3倍であったが、糖尿病を発症するリスクも約7倍に上った<sup>3)</sup>。糖尿病もまた動脈硬化の重要な危険因子であることを考えれば、メタボリックシンドロームは、直接

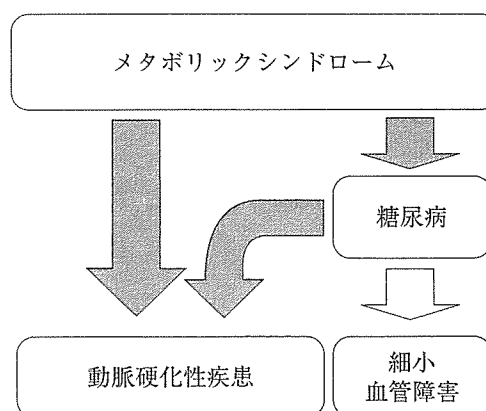


図1 メタボリックシンドロームと心血管疾患

メタボリックシンドロームは、粥状動脈硬化および糖尿病の発症リスクが高い病態として世界的に注目されている。糖尿病もまた動脈硬化の重要な危険因子であることから、メタボリックシンドロームは直接的あるいは糖尿病の発症を通じて心血管疾患を生じやすい病態ととらえることができる。

的あるいは糖尿病の発症を通じて動脈硬化性疾患を生じやすい病態ととらえることができる(図1)。

具体的には、これまでに欧米で行われた様々な臨床研究から、メタボリックシンドロームと診断される者はそうでない者に比べ、心血管死亡が1.6-2.5倍、総死亡にして1.2-1.5倍程度高いことが報告されている<sup>2,4,5)</sup>。我が国でも端野・壮警町研究により、対象となった40歳以

Koutaro Yokote, Yasushi Saito: Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital  
千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科

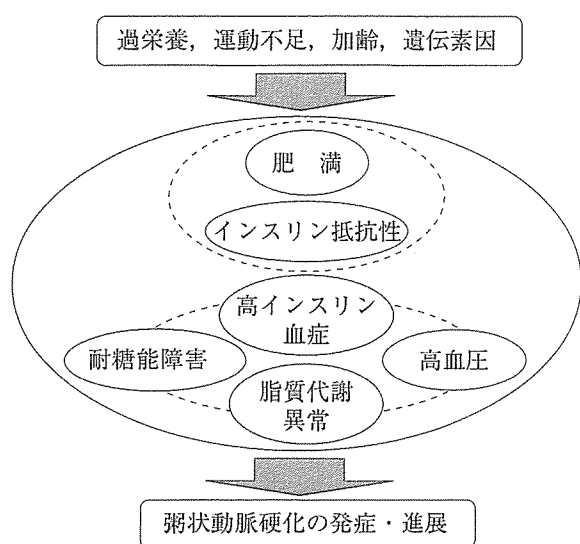


図2 メタボリックシンドロームの病態

メタボリックシンドロームが血管障害を生じる機序としては、肥満やインスリン抵抗性とその下流に位置づけられる耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧など、複数の動脈硬化危険因子の重積が重要と考えられている。

上の男性 808 人のうち 21% が日本のメタボリックシンドローム診断基準<sup>6)</sup>を満たし、8 年間の観察で非メタボリックシンドローム群に比べて 1.8 倍の高率で心血管イベントを発症したことが示されている<sup>6)</sup>。

## 2. メタボリックシンドロームによる粥状動脈硬化促進機序

メタボリックシンドロームは、現代人に特有の運動不足と食べ過ぎ(特に動物性脂肪の過剰摂取)に加齢や遺伝的要因が影響し、腹部肥満やインスリン抵抗性を招来、脂質代謝や糖代謝、血圧などに破綻を来す結果、一個人に複数の動脈硬化危険因子が重積する状態である(図2)。各危険因子は、それぞれ以下に述べるような機序を介して血管障害にかかわると考えられている。

### a. 脂質代謝異常

メタボリックシンドロームにみられる典型的な血清脂質異常は、高トリグリセリド(TG)血症や低HDLコレステロール(HDL-C)血症である。高LDLコレステロール(LDL-C)血症を合併することもあるが、本シンドロームの診断に

は必須ではない。高TG血症は一般的には血中VLDL(超低比重リポ蛋白)の増加を反映するが、肥満やインスリン抵抗性を背景とする場合は動脈硬化惹起性の高いレムナトリポ蛋白も増えていることが多い。レムナトリポ蛋白は動脈壁でマクロファージの泡沫化をもたらすほか、内皮機能の障害にも寄与することが報告されている。また、血中LDL-Cの値が正常範囲でも、small dense LDLといった動脈硬化促進性の高い粒子が相対的に増加しやすい。更に、低HDL-C血症を伴う場合には、血管壁からのコレステロール引き抜きや抗酸化作用といったHDL粒子の抗動脈硬化的効果が発揮されにくく、より粥状動脈硬化が促進されることとなる。

### b. 高血糖

糖尿病発症の有無によらず、耐糖能障害は動脈硬化の促進要因として知られる。持続する高血糖は、動脈壁細胞におけるプロテインキナーゼC経路、ヘキソサミン経路、ポリオール経路などの活性化や酸化ストレスの亢進をもたらす<sup>7)</sup>。また、低分子量G蛋白Rhoの活性化を通じて動脈硬化促進性蛋白の発現増加に寄与することも報告されている。食後高血糖に代表される一過性高血糖も心血管疾患の独立した危険因子であることが明らかになっているが、その機序の一つに内皮機能の変化と血管壁への炎症細胞浸潤の促進が指摘されている。

### c. 高血圧

高血圧は、一般的に血管壁への物理的障害を介して動脈硬化促進的に働くと考えられている。メタボリックシンドロームに合併する場合には、特に血管壁のレニン・アンジオテンシン系の賦活化が想定されている。

### d. インスリン抵抗性と高インスリン血症

インスリン抵抗性は、代償性の高インスリン血症を介した細胞増殖や炎症惹起作用、あるいは血管壁におけるインスリン抵抗性そのものの性質として、動脈硬化を促進することが示唆されている。近年、高インスリン血症に付随する高Cペプチド血症が血管壁の炎症機転にかかわることも報告された<sup>8)</sup>。

### e. 内臓脂肪蓄積

TGを蓄積して肥大化した脂肪細胞は、TNF- $\alpha$ 、レジスチン、PAI(plasminogen activator inhibitor)-Iといった炎症、インスリン抵抗性、血液凝固促進性因子を分泌し、また、抗動脈硬化・抗糖尿病作用を持つアディポネクチンの産生が低下する。これらの液性因子の働きを通じ、内臓脂肪の蓄積は、脂質代謝異常、耐糖能障害、高血圧に影響を及ぼすほか、直接動脈硬化巣に働くことが想定されている。

## 3. ハイリスク群を特定する手段としてのメタボリックシンドロームの意義

インスリン抵抗性と耐糖能障害を基盤に、高血圧、高TG血症、低HDL-C血症などの心血管危険因子を合併しやすい病態としてReavenがシンドロームXを提唱して以来、死の四重奏(deadly quartet)、内臓脂肪症候群、インスリン抵抗性症候群(insulin resistance syndrome)など、病因論を重視した幾つかの概念が提唱されてきた。その後WHOおよび米国NCEP(National Cholesterol Education Program)/ATP III(Adult Treatment Panel III)によりメタボリックシンドロームとして概念の統一が図られた<sup>1,9)</sup>。特に後者は、メタボリックシンドロームを構成する各危険因子を均等に扱い、その簡便性から日常診療においても使いやすく、心血管疾患の発症を客観的に予測する尺度としての期待がより高まった感がある。また、IDF(International Diabetes Federation)<sup>10)</sup>や我が国の基準では内臓脂肪の蓄積を病態の最上流要因としてとらえていることから、ウエスト周囲径という簡便な指標を用いることで、日常診療において生活習慣へ介入する対象としての意義がより明確化した(図3)。

ただし、先述の端野・壮瞥町研究でも、NCEP/ATP IIIの診断基準を用いると対象者に占めるメタボリックシンドローム患者の割合が25.3%(日本の基準では21%)と上昇し、心血管イベントの発症も非メタボリックシンドローム群に対して2.2倍(日本の基準の場合は1.8%)と、より高くなることが報告されている<sup>11)</sup>。したが

って、心血管病の発症など‘アウトカム’の予測に対する有用性を最重要と考えるならば、より感度と特異度の高い、更に日本人に適した‘メタボリックシンドローム’を探求する必要がある。

## 4. メタボリックシンドロームを通じた動脈硬化性疾患の予防対策

### a. 生活習慣改善の重要性

これまで述べてきたように、メタボリックシンドロームへの介入の目的は動脈硬化性疾患や2型糖尿病の発症予防にあり、運動不足や食べ過ぎと肥満の是正、つまり‘生活習慣の改善’が最も重要な手段となる。

DPP(Diabetes Prevention Program)は、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)を有する者を対象として、生活習慣への介入またはメトホルミンの投与を行い、2型糖尿病の発症抑制に対する効果を検討した研究である<sup>12)</sup>。その結果によれば、減量(体重の7%減少と維持)と運動(週150分以上)の組み合わせによる生活習慣への介入は、約3年の観察期間に、コントロールに比べて糖尿病の発症を58%減少させた。後の解析によれば、対象者の半数がメタボリックシンドロームであったと報告され<sup>13)</sup>、生活習慣改善群では38%がメタボリックシンドロームを解消することができた。

メタボリックシンドロームの病態の中心に位置する腹部内臓脂肪は、様々な代謝性リスクをもたらす一方、運動や食事療法に反応して減少しやすいことも知られている。生活習慣の改善や肥満の解消は、患者および指導する医師の双方にとって最も難しい作業の一つだが、我が国やIDFのメタボリックシンドローム診断基準の主要項目としてウエスト周囲径の数値が含まれたことは、治療介入の効果を簡便に把握する目的にも有用であると考えられる。

### b. 危険因子への介入

脂質代謝異常、糖尿病または高血圧を併せ持つメタボリックシンドローム患者の場合は、生活習慣への介入に加え、これら危険因子を一つ一つ丁寧に管理することが要求される。厳密に

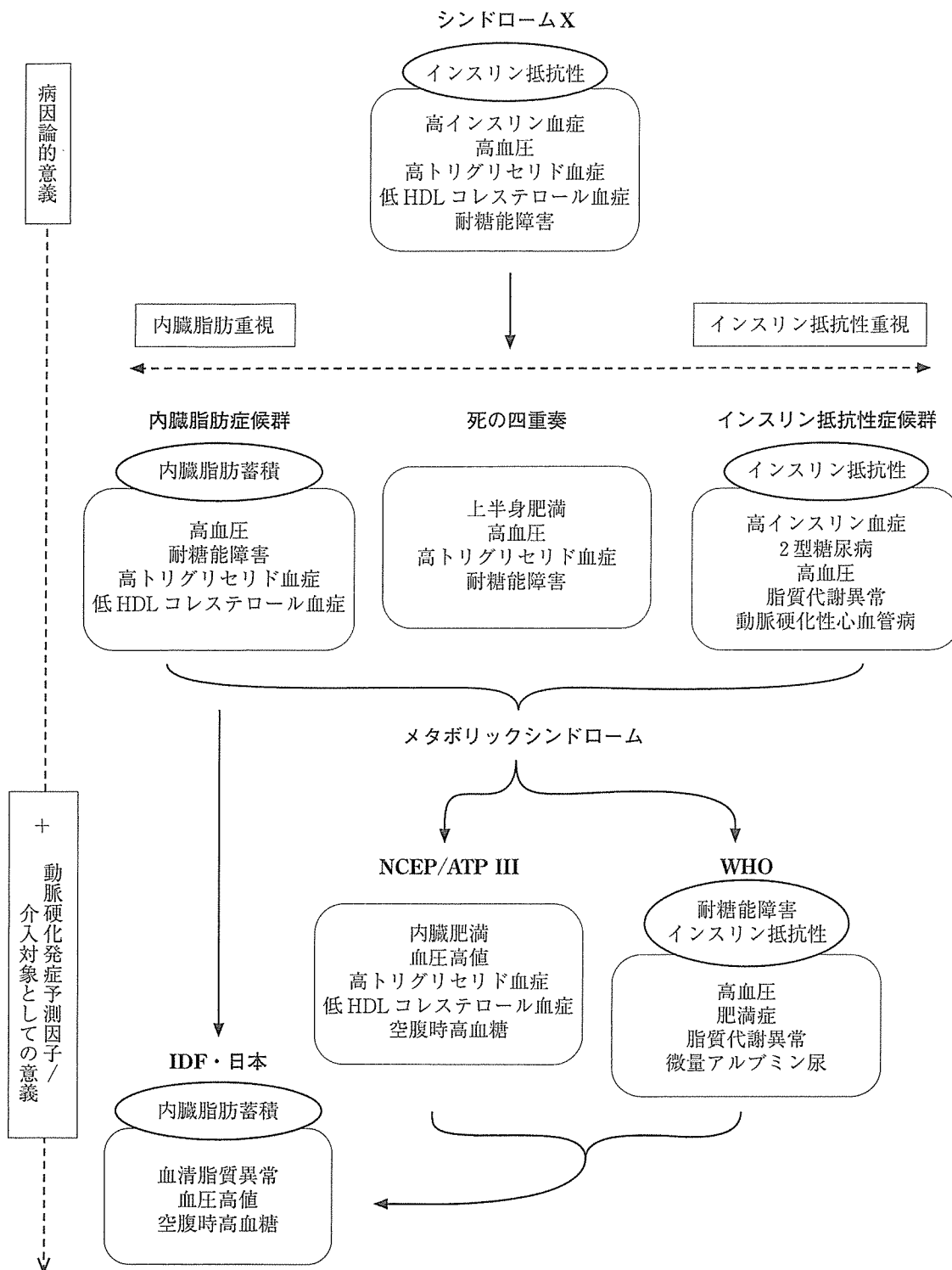


図3 メタボリックシンドロームの概念形成の流れ

シンドローム Xとして、Reavenがインスリン抵抗性のもとに複数の動脈硬化リスクの重積を唱えて以来、内臓脂肪症候群、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群など、病因論を重視した幾つかの概念が提唱されてきた。その後メタボリックシンドロームとして統一が図られ、特にシンドロームを構成する危険因子を均等に扱ったNCEP/ATP IIIの登場以来、心血管疾患の発症を客観的に予測する尺度としての期待がより高まった感がある。また、IDFや我が国の基準では内臓脂肪の蓄積を病態の最上流要因としてとらえていることから、ウエスト周囲径という簡便な指標を用いることで、日常診療において生活習慣へ介入する対象としての意義がより明確化した。

は、メタボリックシンドローム患者を対象として薬物介入による心血管イベント抑制効果を検証した成績はまだ十分に蓄積されていない。しかし、少なくともシンバスタチンを用いた4Sやベザフィブラートを用いたBIP研究のサブグループ解析などで、脂質危険因子への介入の有用性が示唆されている<sup>14,15)</sup>。メタボリックシンドロームの診断基準にはLDL-Cが含まれていないものの、スタチンによる介入が心血管リス

ク軽減に有効であることは興味深く、ATP IIIにおいても薬物治療の第一選択とされている。このほか、ARB(アンジオテンシンII受容体拮抗剤)やACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害剤を用いたレニン・アンジオテンシン系への介入やチアゾリジン誘導体によるインスリン感受性の改善も、その作用機序から有用性が期待され、大規模臨床試験による実証を待つ状況といえよう。

## ■ 文 献

- 1) Alberti KG, Zimmet PZ: 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.
- 2) Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of evidence. *Diabetes Care* 28: 1769-1778, 2005.
- 3) Sattar N, et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108: 414-419, 2003.
- 4) Hunt KJ, et al: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110: 1251-1257, 2004.
- 5) Isomaa B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689, 2001.
- 6) 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. *日内会誌* 94: 188-203, 2005.
- 7) 横手幸太郎, 齋藤 康: 大血管症の分子機構. *現代医療* 35: 2103-2110, 2003.
- 8) Marx N, et al: C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 540-545, 2004.
- 9) 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.
- 10) 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))
- 11) Takeuchi H, et al: Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 28: 203-208, 2005.
- 12) Knowler WC, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
- 13) Orchard TJ, et al: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med* 142: 611-619, 2005.
- 14) Pyorala K, et al: Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic 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.
- 15) Tenenbaum A, et al: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 165: 1154-1160, 2005.

## Werner 症候群とメタボリックシンドローム

Werner syndrome and metabolic syndrome

横手幸太郎

**Key words** : Werner 症候群, 早老症, ヘリカーゼ, lamin A, 老化

### 1. Werner 症候群とは

Werner 症候群は、1904年ドイツの眼科医 Otto Werner により‘強皮症を伴う白内障の一例’として初めて報告された代表的な遺伝的早老症である。臨床症状として、①低身長、②皮膚の萎縮・角化・潰瘍、③四肢の筋・脂肪組織の萎縮、④毛髪の変化(白髪・禿頭)、⑤音声の変化(高調性嗄声)、⑥白内障、⑦高インスリン血症を伴う耐糖能異常、⑧性腺機能低下、⑨軟部組織石灰化、⑩悪性腫瘍合併、⑪骨粗鬆症、などが知られ<sup>1)</sup>、毛髪変化をはじめとする早老様徴候が20歳頃からみられるようになる。本症候群は常染色体劣性の遺伝形式をとり、第8染色体短腕に位置する RecQ 型 DNA ヘリカーゼ (WRN ヘリカーゼ) のホモ接合型遺伝子変異が原因である<sup>2)</sup>。DNA ヘリカーゼの異常に起因する疾患としては、ほかに Bloom 症候群、Cockayne 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、色素性乾皮症などがある。

我が国における Werner 症候群の頻度は100万人に1-3人といわれ、これまでは主に近親婚の多い地域で報告されてきた。しかし、神奈川県内で行われた研究によると、対象となった一般住民1,000人のうち少なくとも6人が WRN 遺伝子の変異をヘテロ接合体として保有しており、単純に計算すれば、毎年少なくとも23人

のホモ接合体(すなわち Werner 症候群患者)が我が国で出生することが予測される<sup>3)</sup>。

### 2. Werner 症候群と早発性粥状動脈硬化

Werner 症候群患者の平均寿命は47歳といわれている。その二大死因は間葉系細胞に由来する悪性腫瘍と心筋梗塞であり<sup>1)</sup>、本症候群では同年代の健常者に比べて粥状動脈硬化が進みやすいと考えられている<sup>4)</sup>。その機序についてはこれまでに様々な報告がある。例えば、本症候群の患者では低比重リポ蛋白(LDL)受容体の活性低下により動脈硬化の主要危険因子である高LDL血症を伴いやすく<sup>5)</sup>、血栓形成を促進する PAI-I(plasminogen activator inhibitor-I)や白血球接着分子 ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)の可溶型<sup>6)</sup>、細胞の遊走や増殖に関与するフィブロネクチンなどがいずれも血中で高値を示す<sup>7)</sup>。

また、Werner 症候群はインスリン抵抗性を伴いやすいことから、代償性の高インスリン血症やそれに引き続いて生じる糖尿病<sup>8)</sup>もまた動脈硬化の進展に寄与すると考えられる。一方、Werner 症候群ではない心筋梗塞患者を対象とした検討から、ある種の WRN 遺伝子多型が、糖尿病の合併とは無関係に心筋梗塞のリスク増加と関連することも示されており<sup>9)</sup>、未知の機序を示唆する成績として興味もたれる。

Koutaro Yokote: Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科





図1 Werner症候群患者の外観

a: 46歳, 女性. 年齢に比べ, 頭髪や眉が薄く白い. 鼻尖や口元がとがって見えることから‘鳥様顔貌’と呼ばれる.

b: 52歳, 男性. 体幹に比べて細い四肢が特徴である.

### 3. Werner症候群にみられるメタボリックシンドローム様の病態

#### a. 腹部に限局した脂肪の蓄積

内臓型肥満とインスリン抵抗性を基盤に耐糖能障害, 血圧高値, 脂質代謝異常など複数の代謝性危険因子を合併し, 粥状動脈硬化や糖尿病の発症リスクが高い病態としてメタボリックシンドロームが注目されている. 一般にWerner症候群患者は枝のように細い上下肢を呈し(図1-b), 体格的には‘肥満 (body mass index: BMI  $\geq 25$ )’に該当しないことが多い. しかし, 体幹部の脂肪組織は通常保たれているため, 著者らは, 代謝性危険因子の重積と内臓脂肪蓄積の観点からWerner症候群患者を改めて評価することにした.

遺伝子検索により確定診断を得た当院外来通院中のWerner症候群患者5人を対象に検討したところ<sup>10)</sup>(表1), 全例に高トリグリセリド血症, 高インスリン血症とヘモグロビンA<sub>1c</sub>の高値を認め, うち2例は高血圧を合併していた.

BMIは5例中3例が正常範囲, 2例が18.5以下の低値(すなわち‘やせ’)を示し, 肥満はみられなかった. ところが, 臍高部のX線CT撮影による腹部脂肪の評価では, 5例中3例が内臓脂肪面積100 cm<sup>2</sup>以上と内臓型肥満に相当し, 残る2例も内臓脂肪/皮下脂肪面積比(V/S比)が0.4を大きく上回った. したがって, これらの患者は絶対的もしくは相対的な内臓脂肪蓄積状態にあると推察された.

#### b. 血中アディポサイトカイン異常とチアゾリジン誘導体の効果

Werner症候群における代謝性危険因子の重積に, 腹部内臓脂肪蓄積との関連が示唆されたため, 病態を理解する目的で, Werner症候群患者の血中アディポサイトカイン濃度を検討した. すると, 本症候群患者では年齢をマッチさせた健常対照者に比べてTNF- $\alpha$ 値が有意に高いこと(図2-a), 糖尿病を発症した本症候群の患者ではアディポネクチン値が著しい低値を示すことがわかった<sup>11)</sup>. すなわちWerner症候群は, インスリン抵抗性と内臓脂肪の蓄積, 耐糖

表 1 Werner 症候群患者の糖・脂質プロファイルと内臓脂肪

症 例	1	2	3	4	5
年齢(歳)/性別	52/男性	57/女性	54/男性	39/女性	46/女性
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21	17 ↓	20	20	17 ↓
高血圧	あり	なし	なし	あり	なし
T-CHO(mg/dl)	353 ↑	297 ↑	163	210	270 ↑
TG(mg/dl)	530 ↑	340 ↑	180 ↑	410 ↑	300 ↑
FPG(mg/dl)	92	98	128 ↑	210 ↑	198 ↑
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.0 ↑	7.2 ↑	6.8 ↑	7.4 ↑	8.4 ↑
空腹時 IRI(μU/ml)	20 ↑	28 ↑	70 ↑	14 ↑	28 ↑
内臓脂肪面積(cm <sup>2</sup> )	175 ↑	96	75	134 ↑	112 ↑
V/S 比(基準値<0.4)	1.5 ↑	2.2 ↑	2.6 ↑	0.9 ↑	0.7 ↑

BMI: body mass index, V: 内臓脂肪面積, S: 皮下脂肪面積.  
(文献<sup>10)</sup>および未発表データより作成)

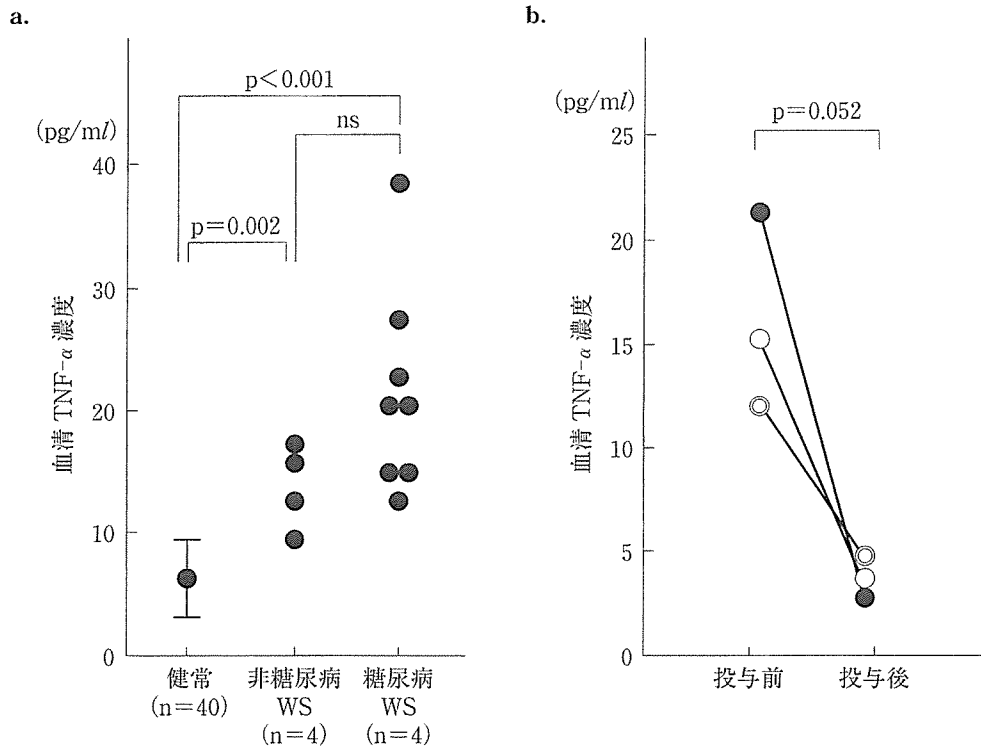


図 2 Werner 症候群患者の血中 TNF- $\alpha$  濃度 (文献<sup>10)</sup>および未発表データより作成)

a: Werner 症候群患者 (WS) では、糖尿病の有無にかかわらず、健常コントロール (健常) に比べ血中の TNF- $\alpha$  濃度が有意に高値を示した。

b: 糖尿病を合併する Werner 症候群患者 3 症例にピオグリタゾン を 16 週間投与したところ、血中 TNF- $\alpha$  濃度の低下を認めた。

能障害、脂質代謝異常と高血圧を合併しやすく、メタボリックシンドロームに類する病態を呈することが明らかとなった。

脂肪細胞の分化を促し、インスリン感受性を

改善させる薬剤として PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) のアゴニストであるチアゾリジン誘導体が用いられている。糖尿病を合併した Werner 症候群患者にピオグリ

タゾン投与し、メタボリックシンドロームの各種コンポーネントに及ぼす影響を検討したところ、インスリン感受性の増加と耐糖能の改善に加え、血清トリグリセリド値、総コレステロール値の低下ならびにHDLコレステロール値の増加がみられた<sup>12)</sup>。またピオグリタゾンは、これらの患者において血清アディポネクチン値の上昇とTNF- $\alpha$  値の低下(図2-b)をもたらすことも明らかとなった<sup>11)</sup>。

#### 4. 今後の展望

最近著者らは、画像上内臓脂肪の蓄積は認めないが軽度のインスリン抵抗性を示すWerner症候群の若年例(29歳, 女性)に遭遇した。最終結論は今後の経過観察に委ねられるが、Werner症候群にみられる複合代謝異常の一次的要因はインスリン感受性の低下にあり、内臓脂肪の増加は代償的高インスリン血症に伴う二次的な変化であることが推察される。WRNヘリカーゼの変異がどのような機序でインスリン抵抗

性をもたらすかは未解明だが、実験的観察事実としてはWerner症候群患者の線維芽細胞において、グルコーストランスポーター GLUT1の細胞膜への移行の障害が報告されている<sup>13)</sup>。

内臓脂肪量の増加とインスリン感受性の低下は、一般的な加齢においても観察される変化である<sup>14)</sup>。近年、Werner症候群と並ぶ代表的な早老症であり、10歳代で心筋梗塞を発症するHutchinson-Gilford症候群の原因が lamin A 遺伝子の変異にあると特定された<sup>15)</sup>。lamin A の変異は、インスリン抵抗性と関連の深い部分的脂肪萎縮症(partial lipodystrophy)の原因としても知られていることから、早老症発生の分子機序に関する研究は、老化-インスリン抵抗性-動脈硬化を結ぶ新たな手がかりを与えてくれることが期待される。

謝辞 ご指導、ご校閲を賜りました齋藤 康教授に感謝申し上げます。

#### ■ 文 献

- 1) Epstein CJ, et al: Werner syndrome: A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine* 45: 177-221, 1966.
- 2) Yu CE, et al: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272: 258-262, 1996.
- 3) Sato M, et al: Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet* 353: 1766, 1999.
- 4) 森 聖二郎ほか: ウエルナー症候群と動脈硬化. *日老医誌* 25: 486-490, 1988.
- 5) Mori S, et al: Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 20: 137-142, 1990.
- 6) Murano S, et al: Increased blood plasminogen activator inhibitor-1 and intercellular adhesion molecule-1 as possible risk factors of atherosclerosis in Werner syndrome. *Gerontology* 43(Suppl 1): 43-52, 1997.
- 7) Kanzaki T, et al: Increased plasma fibronectin in Werner syndrome. *Lancet* 339: 1244, 1992.
- 8) Yamada K, et al: All patients with Werner's syndrome are insulin resistant, but only those who also have impaired insulin secretion develop overt diabetes. *Diabetes Care* 22: 2094, 1999.
- 9) Ye L, et al: Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. *Am J Med Genet* 68: 494-498, 1997.
- 10) Mori S, et al: Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 292-295, 2001.
- 11) Yokote K, et al: Dysadipocytokinaemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care* 27: 2562-2563, 2004.
- 12) Yokote K, et al: Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 52: 1582-1583, 2004.
- 13) Kausch C, et al: Association of impaired phosphatidylinositol 3-kinase activity in GLUT1-containing vesicles with malinsertion of glucose transporters into the plasma membrane of fibroblasts from a patient with severe insulin resistance and clinical features of Werner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 905-918, 2000.

- 14) Cefalu WT, et al: Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism* 47: 954-959, 1995.
- 15) Eriksson M, et al: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 423: 293-298, 2003.

### ③血管石灰化の予防と治療

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学教室  
 本城 聡 Satoshi HONJO  
 横手幸太郎 Koutaro YOKOTE  
 斎藤 康 Yasushi SAITO

#### はじめに

骨以外の軟部組織へのカルシウム(以下, Ca)が非生理的に沈着することを異所性石灰化と称するが, なかでも血管への異所性石灰化は, 高血圧, 心肥大, 心不全発症などに大きく相関し, 患者の予後を左右し得る病変である。

血管石灰化が見られるのは高齢者, 糖尿病患者などだが, 最も深刻な石灰化を来すのは腎不全患者, なかでも人工透析中の患者である。石灰化の程度は透析期間と比例し, 10年以上の経過を持つ透析患者では, 小児でも血管石灰化を来し得る。

透析患者の死亡原因の約41%は心不全・脳血管障害など, 心血管病変に起因する疾患で占められ<sup>1)</sup>, 血管石灰化に対する予防と治療は緊要の課題と言えよう。本稿では, 主として腎不全患者における血管石灰化の予防と治療について述べる。

#### Ca×P積抑制について

血管石灰化を促進する重要な原因は血清Caおよびリン(以下, P)の高値であると考えられている。まずPに関しては, 透析患者ではPの排泄障害のため高P血症になりやすい。Caについては, 当初はVitD低下などの要因により低Ca血症を示すが, やがて①持続する低Ca・高P・低VitD刺激を受けて副甲状腺が腫大し, 副甲状腺ホルモン(以下, PTH: parathyroid hormone)の過剰分泌を来したり(これを2次性副甲状腺機能亢進症という), あるいは②投与薬剤(Caを含有するリン吸着剤, 活性型VitD製剤など)の影響により高Ca血症に転ずることが多い。

生体内でCa, P値が上昇するとリン酸化Ca結晶が形成され, 安定したハイドロキシアパタイトに構造が変化して石灰化が形成される。これが血管石灰化発症の大まかなメカニズムである。リン酸化Ca結晶は血清のCa×P値の積が60~70(mg/dL)<sup>2</sup>を超えると飽和状態となり析出しやすくなるとされ, CaとPの積, すなわちCa×P積が治療の指標として重要視されている。

2003年, 米国腎臓財団(National Kidney Foundation: NKF)からK/DOQI(kidney disease outcomes quality initiative)ガイドラインが発表された。同ガイドラ

表1 K/DOQIガイドライン<sup>2)</sup>より一部改変

ステージ	GFR (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	目標血清 i-PTH (pg/mL)	目標血清 P (mg/dL)	目標血清 Ca (mg/dL)	目標 Ca×P (mg/dL) <sup>2</sup>
1	≥90				
2	60~89				
3	30~59	35~70	2.7~4.6	8.4~9.5	<55
4	15~29	70~110	2.7~4.6	8.4~9.5	<55
5	<15 または透析中	150~300	3.5~5.5	8.4~9.5<10.2 (いずれも 下限を目指す)	<55

インでは, ステージ3以上の腎不全患者でのCa×P積の目標値を55(mg/dL)<sup>2</sup>以下と定めている。各ステージ別の治療目標値を表1に示す。また同ガイドラインでは, 総Ca摂取量制限, 血清Ca, P, Ca×P値高値での活性型VitD製剤の投与を避けるように明記しており, さらに低Ca透析液(2.5mEq/L)の使用を推奨している<sup>2)</sup>。

以上を踏まえ, 腎不全における血管石灰化を予防・治療する薬剤について説明していきたい。

#### リン吸着薬

高P血症それ自体は自覚症状に乏しいが, 副甲状腺を刺激し2次性副甲状腺機能亢進症を発症させて骨代謝異常をもたらす。さらに最近では, 石灰化の主犯は前述のCa×P積ではなく, 過剰なPそのものが血管平滑筋細胞の骨芽細胞様に形質転換させ血管石灰化を誘導するという学説もみられるようになった。

血清P値を抑制する方法としては食事のP制限(蛋白制限食), 透析でのP除去の増加が挙げられるが, 多くの場合, P吸着剤の投与を必要とする。以下にP吸着剤について述べる。

##### 1. Ca製剤(沈降炭酸カルシウム: カルタンなど)

2004年末現在, 血液透析患者で使われるリン吸着薬の75%を占め, 最も使用されるP吸着剤である<sup>3)</sup>。かつてはアルミニウム(以下, Al)製剤がP吸着薬として汎用されたが, Al骨症やAl脳症などの危険性があり, 1992年に我が国では透析患者への使用は中止された。

このため, 一時期はCa製剤が唯一のP吸着剤として使われた。P吸着能ではAl製剤に劣ったが, 臨床試験上は約70%の患者でAl製剤に匹敵する血清Pのコントロールを得られるとされた。しかし, 腸管からのCa吸収により高Ca血症を来しやすく, 大量に使用すると逆に血管石灰

化を促進してしまうという成績<sup>3)</sup>もあるので、血中Ca濃度をモニタリングしつつ注意して用いる必要がある。

## 2. 塩酸セベラマー (sevelamer hydrochloride : レナジェル, フォスブロック)

塩酸セベラマーは米国で開発された陽性荷電基をもつポリマーで、食物中のPを吸着し、糞便中に排泄させる。本剤はAlやCaを含まないうえに腸管で分解も吸収もされず、Al製剤やCa製剤のような腸管吸収による副作用の問題点がない。本剤での加療群とCa製剤での加療群とを比較すると、同等の血清Pのコントロールを得た場合、塩酸セベラマー投与群での高Ca血症、高PTH血症の発症頻度、さらに血管石灰化の進展度はいずれもCa製剤投与群を下回ることが米国の臨床試験で示された<sup>4)</sup>。食物中のPの吸収目的であるため、食直前に服用するのが特徴である。

2003年に我が国でも認可された。ただし1錠あたりのP吸着量はCa製剤に劣る(約3分の1)とされ、Ca製剤との併用も試みられている。

## 3. ニコチン酸誘導体 (niceritol : ペリシット)

細胞膜におけるPの輸送主要経路はNa-P共輸送体(以下、NPC : sodium-phosphate cotransporter)である。NPCのうちtype IIbは小腸壁に存在し、消化管からのP吸収を担う。

ニコチン酸のプロドラッグであるniceritolは本来高脂血症薬であるが、NPCtype IIbの遺伝子発現を低下させる作用をもち、高P血症の治療薬として注目されている(従って厳密にはP“吸着”剤ではない)。しかし、腎不全患者では血小板減少などの副作用も報告され、保険適応は認められていない。

他に、鉄製剤や高脂血症薬であるコレステミドでP吸着効果が報告されているが、まだ臨床データの蓄積が不十分であり、保険適応外である。また、炭酸ランタンが非Al非Ca性のP吸着薬として注目されており、米国FDAを2004年に通過、我が国でも現在治験が進行中である。

## 2 次性副甲状腺機能亢進症治療薬

腎不全により2次性副甲状腺機能亢進症を来すと高PTH血症が続くため、骨粗鬆症・線維性骨炎などを発症する。また、血清Caの上昇ももたらすため、PTHの抑制はCa×P積を抑制するうえでも重要である。

### 1. 新規活性型VitD製剤

現在、2次性副甲状腺機能亢進症の治療の中心はVitD製剤である。しかしPTHを十分に抑制する程度のVitD製剤を投与すると、逆にVitDによる高Ca血症を誘発する危険があった。このためVitD製剤の改良が行われ、2000

年に認可されたmaxacalcitol (オキサロール) や2001年に認可されたfalecalcitriol (フルスタン, ホーネル) はPTH抑制作用に比してCa上昇作用が少ないように設計され、血中のPTHを抑制しつつ異所性石灰化も抑制できることが利点である。

### 2. Ca感受性受容体作動薬

副甲状腺細胞のCa感受性受容体 (Ca sensing receptor : CaSR) に作用し、PTHの分泌を抑制する薬剤が2004年にFDAで認可された。calcimimeticsと総称されている。代表的な薬剤は塩酸シナカルセト (cinacalcet HCL : Sensipar) で、すでに臨床試験では血清PTH抑制、Ca抑制、P抑制、Ca×P積抑制のすべてで良好な成績が報告されている<sup>5)</sup>。我が国でも近く承認申請の予定であり、今後の2次性副甲状腺機能亢進症治療の主力となることが期待されている。

しかし、進行性の2次性副甲状腺機能亢進症で、上記治療でもCaの上昇が抑えきれない場合は経皮的にエタノールを副甲状腺に注入 (PEIT) したり、外科的に副甲状腺を摘出する等の方法も取られる。

## その他の治療薬

他の機序で、血管石灰化を抑制する治療薬について述べる。まだ治療法として確立していないものが多い。

### 1. ビスホスホネート (以下、BP : bisphosphonate)

BPはハイドロキシアパタイトに強い親和性を有し、体内でこれらの結晶や非晶性前駆物質の凝集・成長を効果的に阻害するとされる。第一世代のビスホスホネートであるガイドロネル (以下、EHDP : etidronate) は高用量投与で異所性石灰化の抑制作用を示し、脊髄損傷後や股関節形成術後に関節部に生じる異所性石灰化を抑制する目的で用いられる。この使用法は保険適応が認められている。

透析患者の腹部大動脈や冠動脈石灰化に対するEHDPの石灰化抑制作用の報告が見られる。しかし腎不全患者に対しての安全性は未確立であり、保険適応は認められていない。

### 2. スタチン

高脂血症治療薬であるスタチンは、抗炎症作用やメバロン酸カスケードに対する作用などを介して異所性石灰化を抑制するとされる。非透析者であっても、高齢者では大動脈や心臓の弁組織などの石灰化の頻度が増加するが、スタチン内服者は非内服者に比してこの加齢に伴う大動脈弁の石灰化の進行が遅いことが臨床試験で報告されている<sup>6)</sup>。

透析患者での血管石灰化抑制についてはまだデータの

蓄積が不十分である。石灰化抑制目的での投与は保険適応外である。

その他、ビタミンK製剤で血管石灰化が抑制されたとする報告や、n-3系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) の投与により動物レベルで石灰化が抑制されたという報告もある。

## まとめ

主として透析患者における血管石灰化の予防と治療について述べた。石灰化予防は腎不全治療の重要な一角を占める。予防にあたっては現在Ca×P積が重要視され、その抑制を目標として研究が進められてきた。まだ完全な克服への道は遠いが、新規薬剤の開発も急速に進んでおり、今後さらなる研究の発展が期待される。

### 参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法  
の現状 (2004年12月31日現在)。
- 2) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical prac-  
tice guidelines for bone metabolism and disease in  
chronic kidney disease, *Am. J. Kidney. Dis.*, **42**(4 Suppl  
3), S1-201 (2003).
- 3) Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F.:  
Arterial stiffening and vascular calcifications in end-  
stage renal disease, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **15**, 1014-  
1021 (2000).
- 4) Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.; Treat to Goal  
Working Group: Sevelamer attenuates the progression  
of coronary and aortic calcification in hemodialysis  
patients, *Kidney. Int.*, **62**, 245-252 (2002).
- 5) Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W., Quarles L.D.,  
Goodman W.G., Block G.A., Drueke T.B., Cunningham  
J., Sherrard D.J., McCary L.C., Olson K.A., Turner S.A.,  
Martin K.J.: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism  
and disease treatment goals with cinacalcet HCL, *Kid-  
ney. Int.*, **67**, 760-771 (2005).
- 6) Shavelle D.M., Takasu J., Budoff M.J., Mao S., Zhao  
X.Q., O'Brien K.D.: HMG CoA reductase inhibitor  
(statin) and aortic valve calcium, *Lancet.*, **359**(9,312),  
1125-1126 (2002).