

- 13) Brandes RP : Triggering mitochondrial radical release. A new function for NADPH oxidase. *Hypertension* 45 : 847-849, 2005
- 14) de Cavanagh EM *et al* : Renal mitochondrial dysfunction in spontaneously hypertensive rats is attenuated by losartan but not by amlodipine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290 : R1616-R1625, 2006
- 15) de Cavanagh EM *et al* : Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB J* 17 : 1096-1098, 2003
- 16) Mitsuishi M *et al* : Angiotensin II reduces mitochondrial content in skeletal muscle and affects glycemic control. *Diabetes* 58 : 710-717, 2009
- 17) Benigni A *et al* : Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. *J Clin Invest* 119 : 524-530, 2009

日本臨牀 第68巻・第2号（平成22年2月号）別刷

特集：PPAR γ アゴニスト

PPAR γ によるコレステロール逆転送系 賦活作用のメカニズムと抗動脈硬化作用

脇野 修 伊藤 裕

基礎および臨床研究の進歩

PPAR γ によるコレステロール逆転送系賦活作用のメカニズムと抗動脈硬化作用

脇野 修 伊藤 裕

Anti-atherosclerotic effects by PPAR γ and its ligands through the activation of reverse cholesterol transport system

Shu Wakino, Hiroshi Itoh

Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Keio University

Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) belongs to a nuclear receptor superfamily which agonists were in clinical use for anti-diabetic therapy. Recent studies both *in vivo* and *in vitro* revealed that PPAR γ agonists have anti-atherosclerotic effects which is also demonstrated by a large clinical trial including PROactive study. One of the mechanisms for this effect is the activation of reverse cholesterol transport through the induction of ABCA1 transporter by PPAR γ agonists. The transporter exports cholesterol from macrophages migrating in the vasculature and inhibits the formation of foam cell which contains lipid droplet in the cytosol as cholesterol ester. Clinical application of PPAR γ agonists have beneficial effects by preventing the cardiovascular events in diabetic patients.

Key words: PPAR γ , reverse cholesterol transport, ABCA1, foam cell, atherosclerosis

はじめに

核内受容体である PPAR γ はリガンド依存性の転写因子であり様々な遺伝子の発現を調節する。PPAR γ は脂肪細胞の分化に中心的な役割を有する転写因子として同定され、そのアゴニストである thiazolidinedione (TZD) 誘導体はインスリン抵抗性を改善する糖尿病の治療薬として現在広く臨床応用されている。その一方で PPAR γ は脂肪細胞のみならず血管組織を構成する血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、単球・マクロファージといった細胞や様々な正常細胞、

更には癌細胞にも発現が認められ、細胞の増殖、免疫応答、動脈硬化の発症、進展にも関与することが明らかにされている。動脈硬化に関してはそのアゴニストは LDL 受容体欠損 (LDLR^{-/-} KO) マウスおよび apolipoprotein E 欠損 (apoE^{-/-} KO) マウスといった動脈硬化のモデル動物において抗動脈硬化作用を示している。更に TZD である pioglitazone は大規模臨床試験において心血管イベントの発症を抑制する可能性が示唆されている (PROactive 試験: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events)。

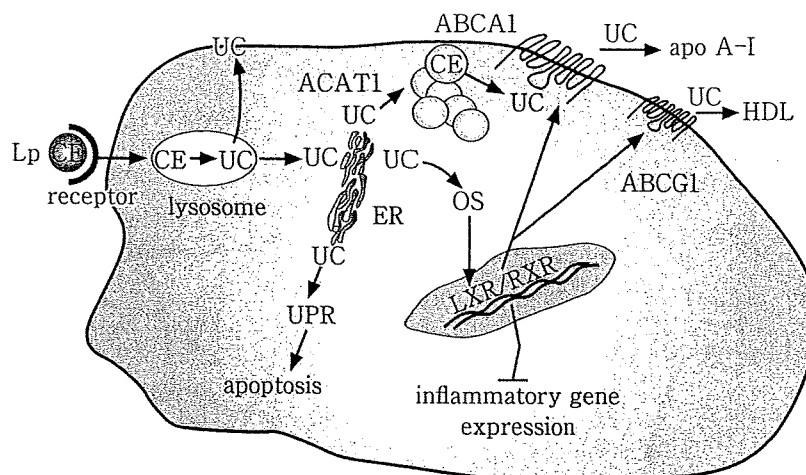


図3 マクロファージの泡沫化と PPAR γ および LXR α

Lp: lipoprotein, CE: cholesterol ester, UC: unesterified cholesterol, OS: oxysterols, UPR: unfolded protein response, RXR: retinoid X receptor.
(文献⁹⁾より引用)

きたすことが知られている⁴⁾。マクロファージ特異的に ABCA1 遺伝子を欠損させた LDLR^{-/-}マウスおよび apoE^{-/-}マウスにおいては動脈硬化の増悪が認められている⁴⁾。

3. PPAR γ アゴニストの抗動脈硬化作用

動脈硬化層において PPAR γ の発現が強く認められ、特にマクロファージを中心とした脂質巢 (lipid core) に発現が強く認められることより、マクロファージにおける PPAR γ の役割が注目されるようになった⁵⁾。当初は PPAR γ の動脈硬化促進作用が指摘された。その一つが PPAR γ アゴニストによりマクロファージの酸化 LDL の受容体である CD36 および scavenger receptor-A (SR-A) が誘導されることである⁴⁾。更に酸化 LDL を構成する酸化脂質の一つである 9-hydroxyoctadecadienoic acid (9-HODE) や 13-HODE は PPAR γ を活性化することも明らかとなった。したがって酸化 LDL はマクロファージにおいて PPAR γ を活性化し、活性化した PPAR γ が CD36 および SR-A を誘導し酸化 LDL を更に取り込みマクロファージの泡沫化が促進されるという動脈硬化の悪循環のサイクルが危惧された。しかし *in vivo* における PPAR γ アゴニストの効果を検討すると、PPAR γ アゴニスト投与により LDLR^{-/-}マウス^{6,7)} および apo E^{-/-}

マウス⁸⁾ ともに動脈硬化層の減少、血管における脂質沈着の軽減が認められた。

そこで PPAR γ およびそのアゴニストの抗動脈硬化作用のメカニズムが検討された。その一つが PPAR γ アゴニストによるコレステロール逆転送系の賦活化である。すなわち PPAR γ アゴニストが ABCA1 の活性化によりヒトのマクロファージおよびマクロファージ由来の foam cell からのコレステロールの排出が亢進することが報告された⁹⁾。転写因子として PPAR γ が結合する PPAR responsive elements (PPRE) が ABCA1 の調節領域には存在しないこと、ABCA1 は別の核内受容体である liver X receptor alpha (LXR α) により発現が転写レベルで誘導されること、LXR α の調節領域には PPAR γ が結合し、PPAR γ アゴニストが LXR α の発現を誘導することが明らかとなり、PPAR γ アゴニストは LXR α の発現誘導を介して ABCA1 の発現を亢進させることが明らかとなった (図 4)。更に PPAR γ アゴニストはマクロファージにおいて LXR α を介してシトクローム P450 に属する酵素である CYP27 α の発現を誘導することが知られている。CYP27 α は LXR α のアゴニストである oxysterol を産生する水酸化酵素である。したがって PPAR γ アゴニストによる ABCA1 の賦活化は LXR α の発現の上昇と LXR α アゴニスト産生亢進の相乗

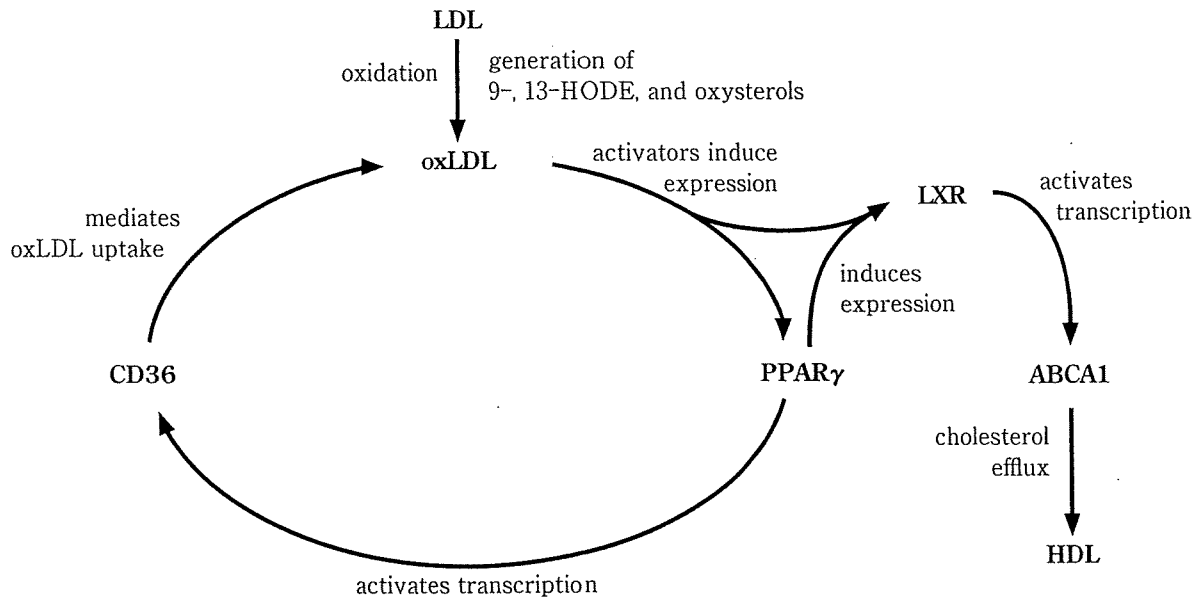


図4 PPAR γ およびそのアゴニストの抗動脈硬化作用(文献⁹⁾より引用)

的な効果によるものと考えられる¹⁰⁾。

そのほかのコレステロール逆転送系に対する作用として、PPAR γ およびそのアゴニストは ACAT1 の発現を低下させ FC のエステル化を抑制するとともに、NCEH の発現を上昇させて FC の細胞内レベルを上昇させ効率良く ABCA1 および ABCG1 へ転送させることも報告されており、これもマクロファージの泡沫化の予防に寄与するものと考えられる。また PPAR γ およびそのアゴニストは ABCA1 および ABCG1 以外のコレステロール排泄系の活性化も惹起する。*in vitro* の検討では PPAR γ の活性化により SR-BI および apo E も発現が上昇することが報告されている。

4. 内皮組織における PPAR γ /LXR α /ABCA1 経路

血管の内腔表面を覆う内皮細胞は LDL コレステロールをはじめとするリポタンパクに最も直接さらされている細胞である。細胞内の過剰のコレステロールは細胞毒 (lipotoxicity) に働くこと、血管内皮細胞にも scavenger receptor, PPAR γ , LXR α , ABCA1 の発現が認められることより血管内皮細胞における PPAR γ /LXR α /ABCA1 経路は内皮保護効果、すなわち抗動脈硬化作用を有すると考えられる。例えば血管内

皮において層流 (laminar flow) は乱流 (disturbed flow) に比べ動脈硬化や内皮機能障害を引き起こしにくいことが知られている。内皮細胞を用いた検討では層流により抗炎症作用や抗酸化作用を有する遺伝子が誘導されることが知られている。近年層流により PPAR γ 依存性に LXR α の発現が誘導され、その結果、ABCA1 および CYP27 α の発現が誘導されることが報告された¹¹⁾。PPAR γ /LXR α /ABCA1 経路による細胞内コレステロール排泄が内皮細胞のアポトーシスを抑制し内皮機能を正常に維持している可能性が示唆される。

また最近 Kanda らは内皮特異的な PPAR γ 欠損マウス (γ EC/BM-KO マウス) を作成し、その表現型を解析した。 γ EC/BM-KO マウスでは高脂肪食下において体重の増加が抑制され、インスリン感受性が亢進していた。その一方で γ EC/BM-KO マウスでは中性脂肪を中心に血中脂質の異常が認められるとともに、内皮依存性の血管拡張反応が低下していることを報告した。そして内皮細胞の PPAR γ が代謝反応と血管反応の2つを調節する分子であることを示した¹²⁾。この γ EC/BM-KO マウスの内皮機能障害については、LXR α および ABCA1 の発現、血清 HDL コレステロールレベルは検討されていないが、PPAR γ /LXR α /ABCA1 経路の欠損によ

り高脂肪負荷による内皮細胞のアポトーシスが誘導された可能性も考えられ PPAR γ /LXR α /ABCA1 経路の重要性が示唆される。

5. 臨床試験の結果

PPAR γ アゴニストのヒトにおける抗動脈硬化作用は幾つかの臨床試験によって証明されている。5,238 人の心血管事故のハイリスク患者を対象にした PROactive 試験では、PPAR γ アゴニストである pioglitazone の心血管事故の 2 次予防効果を検討している¹³⁾。その結果、統計学的有意差は認めなかったものの pioglitazone により 1 次エンドポイントにおいて 10% のリスク低下が認められた。2 次エンドポイントである全死亡、胸痛を認める心筋梗塞および脳卒中については 16% の有意なリスク減少が認められた。pioglitazone は冠動脈形成術でのステント挿入後の新生内膜形成を抑制し再狭窄の発症を抑制することが報告されている。頸動脈エコーで測定される IMT の肥厚に対する PPAR γ アゴニストの効果も検討されている。CHICAGO study では pioglitazone は placebo に比べ統計学的に有意に IMT の肥厚の進行を抑制することが示された¹⁴⁾。これらの抗動脈硬化作用は PPAR γ アゴニストの ABCA1 の活性化や抗炎症

作用によるものと考えられている。

6. 今後の課題

PPAR γ アゴニストの抗動脈硬化作用をコレステロール逆転送系を中心に解説した。PPAR γ アゴニストによる大規模研究より TZD の抗動脈硬化作用は確立しつつあるが、今後の研究において幾つか問題点が指摘される。一つはマウスとヒトとの種差である。動脈硬化症のモデルとして LDLR $^{-/-}$ マウスや apo E $^{-/-}$ マウスといった遺伝子改変モデルが用いられているが、これはマウスは HDL コレステロールが豊富であり通常では動脈硬化症になりにくいからである。したがって、これらのモデルがヒトの動脈硬化症の発症を正しく再現しているか疑問である。実際これらマウスでの plaque の好発部位は大動脈であり、ヒトにおける冠状動脈、頸動脈とは異なっている。更に脂質代謝をつかさどる転写因子の調節領域がヒトとマウスでは異なっている。例えば CYP27 α 遺伝子はマウスでは LXR α の responsive element を有するものの、ヒトの CYP27 α 遺伝子はこれを有しておらず oxysterol では CYP27 α は誘導されない¹⁵⁾。これらの違いに十分注意したうえで研究結果を実臨床に適用する必要があると思われる。

■ 文 献

- 1) Forrester JS, Shah PK: Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* **98**: 1542-1549, 2006.
- 2) Cavelier C, et al: Lipid efflux by the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1. *Biochim Biophys Acta* **1761**: 655-666, 2006.
- 3) Rader DJ, Puré E: Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell? *Cell Metab* **1**: 223-230, 2005.
- 4) Tontonoz P, Spiegelman BM: Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* **77**: 289-312, 2008.
- 5) Law RE, et al: Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells. *Circulation* **101**: 1311-1318, 2000.
- 6) Collins AR, et al: Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**: 365-371, 2001.
- 7) Li AC, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* **106**: 523-531, 2000.
- 8) Chen Z, et al: Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**: 372-377, 2001.

- 9) Chawla A, et al: A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 7: 161-171, 2001.
- 10) Blaschke F, et al: Vascular effects of TZDs: new implications. *Vascul Pharmacol* 45: 3-18, 2006.
- 11) Zhu M, et al: Laminar shear stress regulates liver X receptor in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 527-533, 2008.
- 12) Kanda T, et al: PPARgamma in the endothelium regulates metabolic responses to high-fat diet in mice. *J Clin Invest* 119: 110-124, 2009.
- 13) Dormandy JA, 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.
- 14) Mazzone T, et al: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 296: 2572-2581, 2006.
- 15) Rigamonti E, et al: Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 1050-1059, 2008.

CKDの病態

CKDと生活習慣病との関連

—メタボリックドミノとrenal insulin resistance syndrome (腎性インスリン抵抗性症候群)—

The interplay between chronic kidney disease and metabolic syndrome—Metabolic domino effects and renal insulin resistance syndrome—

脇野 修 伊藤 裕

Key words

はじめに

近年、新たな心血管事故のリスクとして腎機能障害の存在が注目されてきている。腎機能の低下はそれが早期の段階であっても（たとえば微量アルブミンの段階）、すでに心血管障害のリスクとなっていることが多くの疫学データで証明されるようになってきた。慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は心血管障害（cardiovascular disease: CVD）のリスクであるとともに腎障害のリスクでもあり、その対策は重要である。そのようななかで腎機能の評価、主としてGFR値に関して見直しがなされ、CKDの概念がNKF（National Kidney Foundation）より提唱された。そしてGFR値および尿蛋白でCKDをステージ分類し、重症度を評価することが推奨されている。

一方、生活習慣 life style のバランスの崩れより起こる代謝内分泌疾患、生活習慣病とその循環器領域疾患合併症、すなわち動脈硬化に基づく心臓、脳、腎臓などの機能不全もその対策が急務である。脳血管疾患と虚血性心疾患は、日本の死因の2位、3位を占めており、3人に1人はこうした動脈硬化性の疾患、CVDによって死亡している

のが現状である。この高血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常といった生活習慣病が内臓肥満を基盤とし重積した病態が、メタボリックシンドローム（MS）である。近年の食生活の西洋化、運動の少ない生活様式等を背景にその罹患率の高さと増加が全世界的に問題視されている。日本においても平成15年、その診断基準が示され、心血管事故のリスクとして社会的にも関心が深まっている（表）。われわれは、MSが内臓肥満より発症し、心筋梗塞、脳卒中といったCVDへ至る過程を一連の流れとしてとらえたメタボリックドミノの概念を提唱し、MSを単なるリスクにとらえるのみでは不十分であり、予後を見据えた治療戦略の構築と病因解明の重要性を強調している（図1）。

生活習慣病の個々の疾患とCKDとの関連は以下の稿で述べられているので、本稿では生活習慣病の重積であるMSおよびCKDという二大症候群の関連について論じたい。最後にこれらの病態をふまえた治療戦略につき述べる。

I CKDのリスクとしてのMS

MSがCKDのリスクであるというデータが報告されている。Isekiらは、BMIと末期腎不全の

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

表 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当 上記に加え以下のいずれか2項目以上 (男女とも)		
高トリグリセリド血症 低HDL-C(逆型脂質異常症)	かつ/または	TG ≥ 150 mg/dL HDL-C < 40 mg/dL
収縮期血圧 拡張期血圧	かつ/または	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg
空腹時高血糖		≥ 110 mg/dL

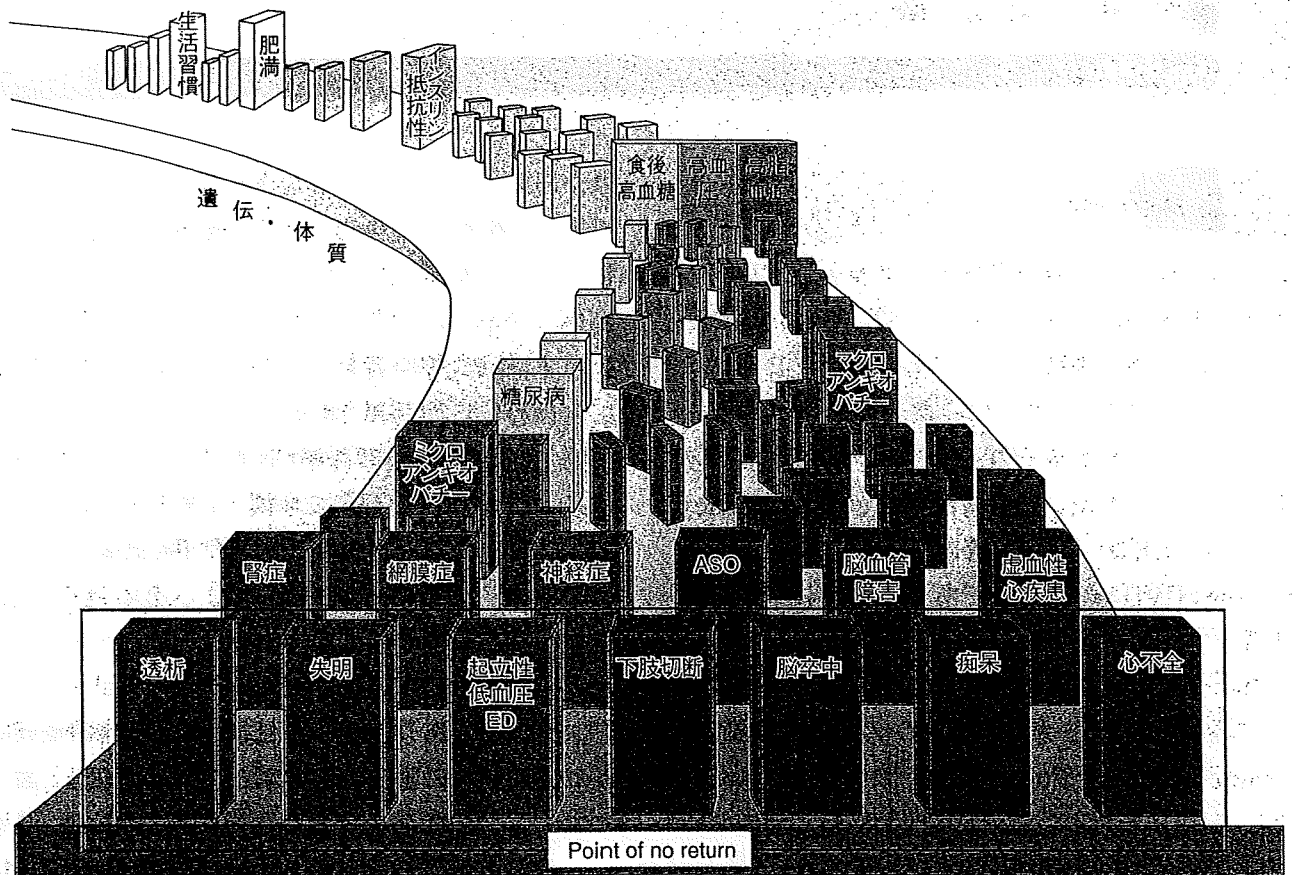


図1 メタボリックドミノ

発症について100,000名の日本人の集団につき17年間観察を続けた。その結果、BMIが増加するにつれて末期腎不全に移行するリスクが男性において高くなることが示された¹⁾。10,096名の非糖尿病患者からなるAtherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC)においては、9年の観察期間でMSの存在(NCEP-ATPIIIの定義による)

でCKD発症(推定GFR < 60 mL/min/1.73 m²未満)のリスクが1.43倍と報告されている。さらに、MSの構成因子をまったく有さない人に比べ、因子を1, 2, 3, 4, 5個有するものはCKD発症のリスクがそれぞれ1.13, 1.53, 1.75, 1.84, 2.45倍であった²⁾。7,832名よりなる米国住民のコホートでの6年間の観察によるNHANESIII研究(the

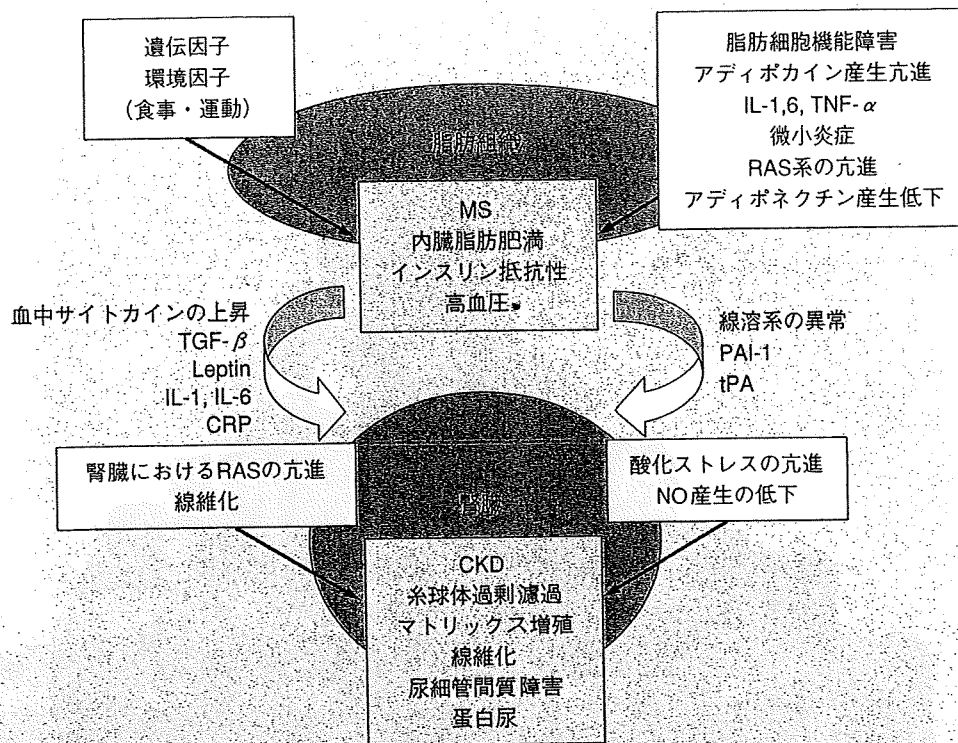


図2 CKD のリスクとしてのMS

third National Health and Nutrition Examination Survey) では、MSを有する者はMSを有さない者に比べCKD発症 (GFR<60 mL/min/1.73 m²) および微量アルブミン尿陽性の危険率がそれぞれ2.60倍および1.89倍であった³⁾。

このようなMSがCKDのリスクであるという疫学データを説明するメカニズムとしてさまざまな因子が想定されている⁴⁾(図2)。また、古くより肥満が腎機能障害の原因となることが指摘されていた(肥満関連腎症)。これらの病態をメタボリックドミノの概念にあてはめれば、高血圧、糖尿病の初期に生じる腎臓の変化はすでにCKD stage 1の状態であり、microangiopathy, macroangiopathyの生じているところはCKD stage 2, 糖尿病の顕性腎症のころ(糖尿病性腎症の第3b期)ではGFR<60 mL/min/1.73 m²でCKD stage 3であり、最後のpoint of no returnの段階ではCKD stage 4~5もしくは5Dと対応すると思われる。このように、少なくとも一部のCKDにおいてはMSがその発症要因となるとともに、CKDは心腎連関を通じMSにおける心血管イベント発症のド

ミノ倒しの連鎖反応を加速させる因子となるものと思われる(図3)。また、メタボリックドミノからわかるように、CKD stage 1~2までは比較的長期間かけて病態が進行するが、stage 3を超えるとCKD自身も含めさまざまな因子(ドミノ)が絡み合っただミノ倒しのごとく一気に病態の進行が加速してCVD、腎においてはstage 5Dまで到達する(図3)。メタボリックドミノを考慮し、CKDはstage 3~5は進行が速いことに留意すべきである。

II CKDとMSとの共通の基盤病態

このようなMSとCKDとの関連から、両者に何らかの共通の基盤病態が存在することが想定される。その一つは、インスリン抵抗性の存在である。MSの基盤病態にインスリン抵抗性があることは論を待たないが、CKDの早期においてもすでにインスリン抵抗性が生じているということが報告されている。

Beckerらは、CKDのstage 1の段階でもHOMA指数で算出したインスリン抵抗状態がす

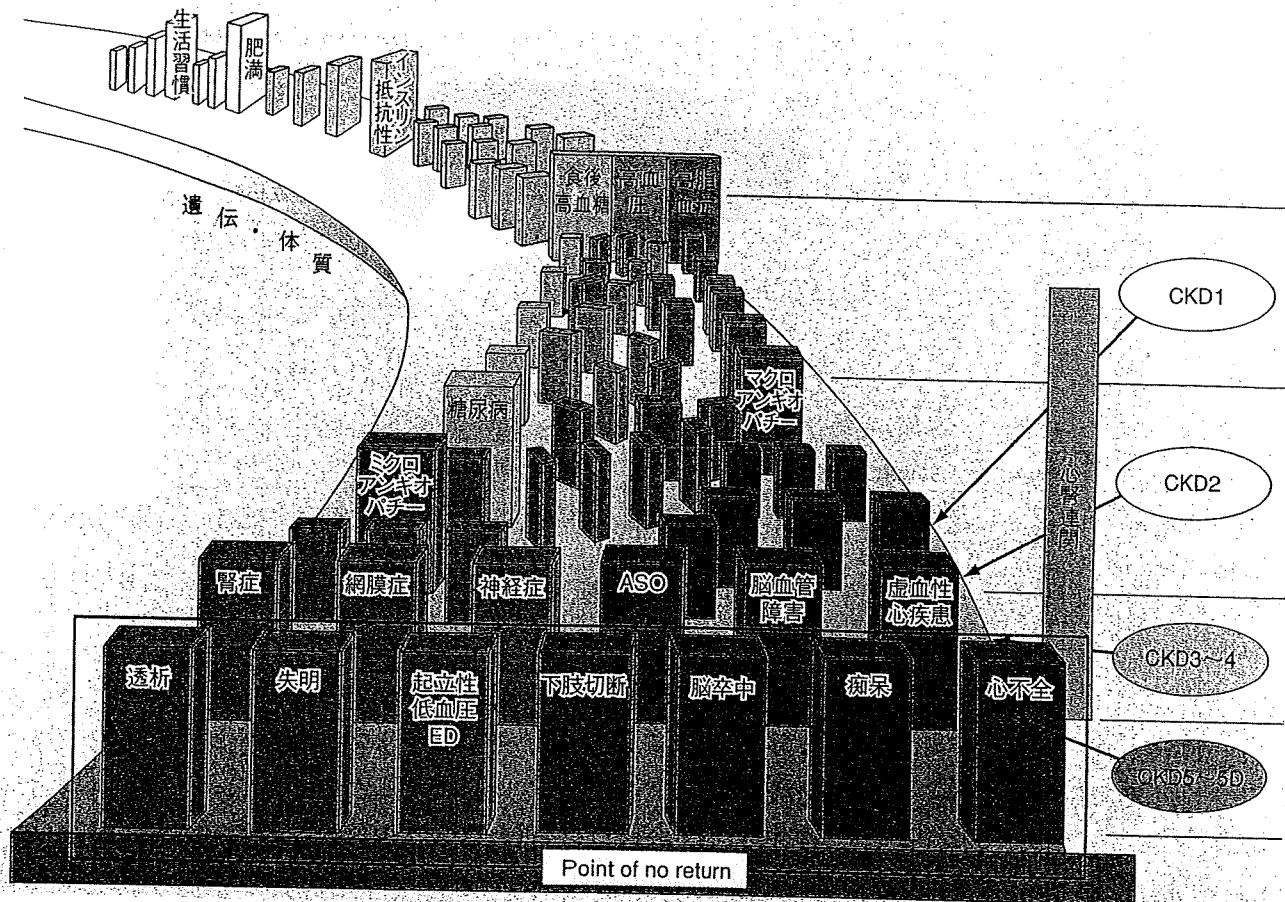


図3 メタボリックドミノからみたCKD

でに上昇していることを報告しており, renal insulin resistance syndrome と命名している⁵⁾。この腎性インスリン抵抗性症候群のメカニズムについては, 活性型ビタミンDの欠乏, 腎性貧血, 尿毒素物質がこれまで報告されている。また, CKDの患者はTNF α , IL-6, leptinといったサイトカインが上昇していることが報告されている⁵⁾。さらに重要なことは, インスリン抵抗性はそれ自身がCKDのリスクになるということである⁶⁾。その機序は不明な点が多いが, 高インスリン血症はレニン-アンジオテンシン系(RAS)を活性化すること, インスリン抵抗性が腎臓内の微小炎症を引き起こすことなどが考えられる。そしてMSの基盤病態としてインスリン抵抗性が考えられていることと考え合わせると, インスリン抵抗性はCKDとMSを結び付けるkey factorの一つと考えられよう。

次にRASの亢進もMS, CKDの共通の基盤病

態として考えられる。多くの疫学データが, RASの抑制がCKDの進行を抑制することを示す(RENAAL試験)とともに, RASの抑制が糖尿病の新規発症を抑制すること(VALUE試験サブ解析), 高血圧の発症を抑制すること(TROPHY試験)が示され, RASの亢進がMSの病態にも早期より関与することが示唆されている。

これらのほかに, 臓器内(脂肪組織および腎組織)の微小炎症, それに伴う臓器内(脂肪組織および腎組織)の酸化ストレスの亢進, 交感神経系の亢進などが想定される(図4)。

III CKDの治療戦略

CKDの進行における肥満・MSの意義について考えてみたい。CKDは性, ネフロン数といった遺伝因子を背景に, 腎臓が食事, 生活習慣病といった慢性的障害因子や薬剤, 感染といった急性の障害因子から障害を受けて老化, 疲弊し進行する。

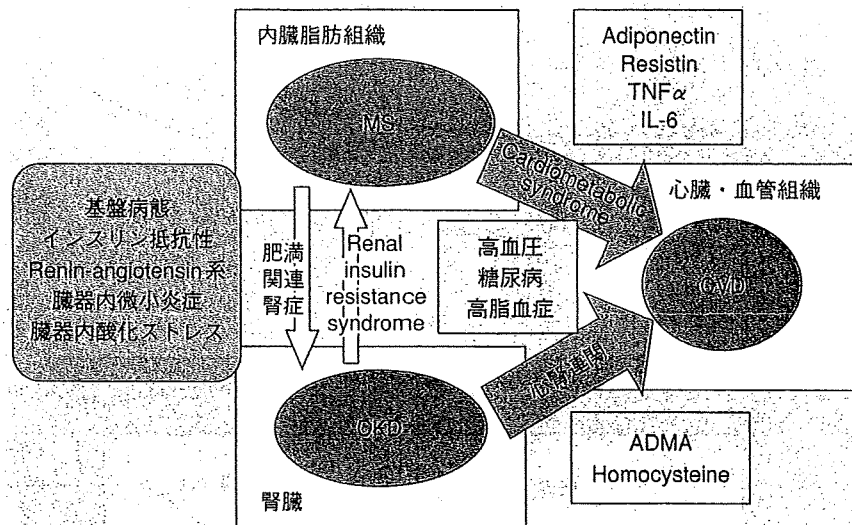


図4 MSとCKDとCVDの関係および基盤病態

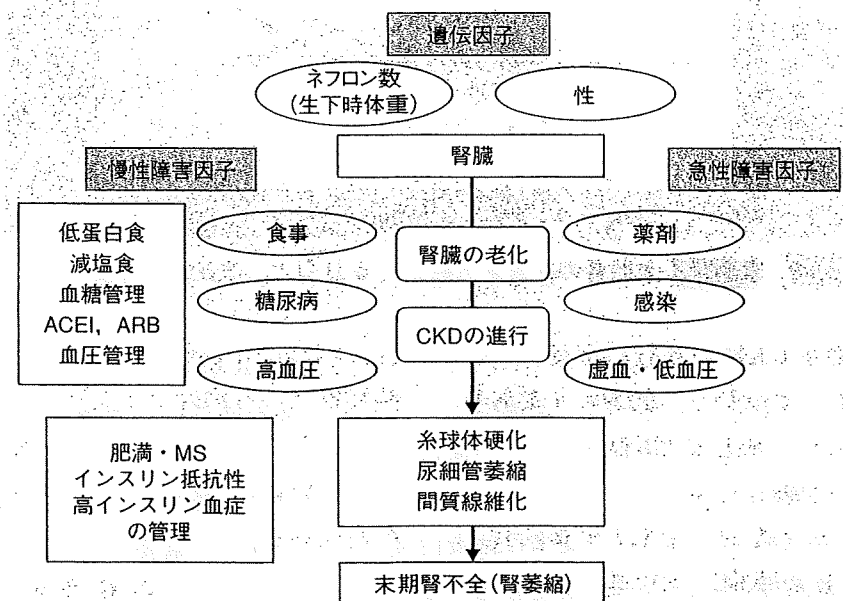


図5 CKDの進展

最終的には病理学的に糸球体硬化，尿細管萎縮，間質線維化となって萎縮した末期腎不全となる（図5）。

慢性の障害の食事，高血圧や糖尿病については詳しい研究がなされ，低蛋白，減塩食，血糖管理，ACEI，ARBといったRAS抑制，血圧管理といった治療法が確立して，ある程度の効果は得られている。しかし，CKDの進行は完全には抑えられず，維持透析患者の増加に完全に歯止めはかけられていない状況である。ここに肥満およびそれを基盤としたMSの存在が示唆される。近年の統計

によれば，末期腎不全患者の原因として糖尿病性腎症の増加が指摘されるが，非糖尿病性腎症の増加も無視できない⁶⁾（図6-A）。さらに喫煙，高コレステロール血症，高血圧といった糖尿病以外のCVDのリスクの管理が1980年までにはしっかりなされているにもかかわらず，末期腎不全患者の増加が抑えられていない。ここに肥満者の数の増加が，1980年以降顕著となり，この増加が末期腎不全患者の増加と一致していることが指摘されている⁶⁾（図6-B）。肥満に伴う2型糖尿病の増加で末期腎不全の増加を説明できる可能性もあるが，

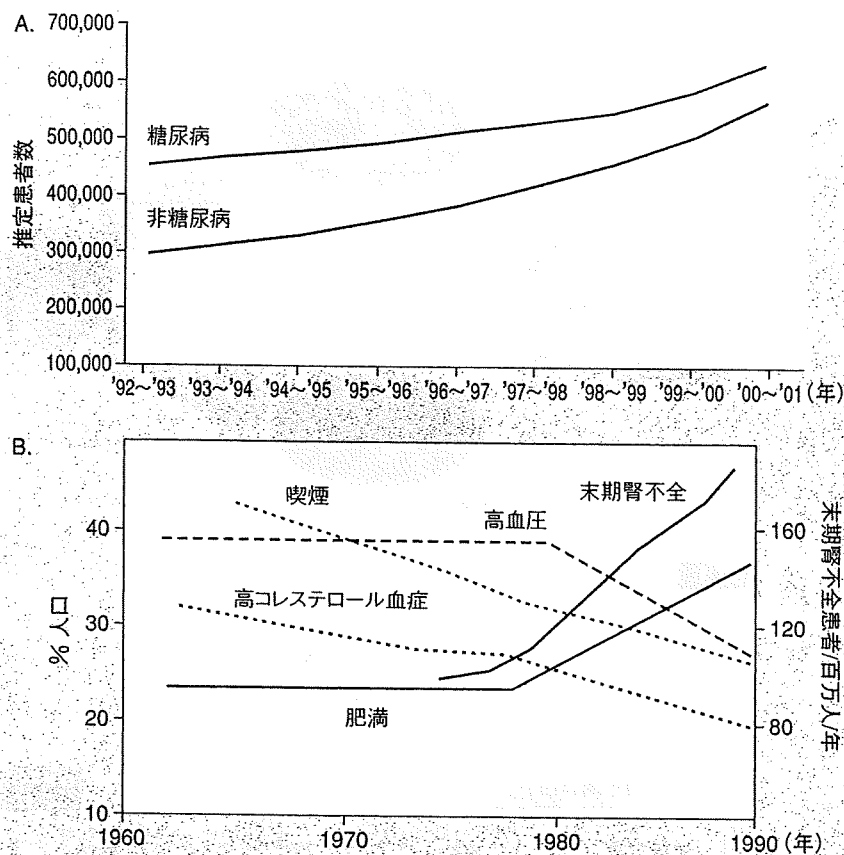


図6 末期腎不全患者の動向 (文献6) より引用, 改変)

肥満そのものの病態がCKDの進行に寄与していることが考えられる。すなわち、肥満のインスリン抵抗性、高インスリン血症がCKDの進行に深くかかわる可能性が示唆される。

今後の治療戦略については、従来の低蛋白食、減塩食、血糖管理、RAS抑制、血圧管理では十分抑制されない、すなわち解決されていない残された重要な因子である肥満・インスリン抵抗性・高インスリン血症の管理が重要であると思われる。すなわち腎臓におけるインスリンシグナルの管理こそが残されたCKDに対する新たな治療戦略と考えられる (図5)。

最後に

肥満を基盤とした生活習慣病の重積であるMSとCKDという2つの大きなCVDのリスクは、互いに類似した基盤病態のもと進行し、CVDを引き起こす。肥満を基盤としたMSは肥満関連腎症という病態でCKDの原因となり、逆にCKDは

renal insulin resistance, 腎性インスリン抵抗性症候群という病態でインスリン抵抗性を引き起こしていることが注目される。今後肥満関連腎症および、腎性インスリン抵抗性症候群のメカニズムの解明が重要と思われる。

◎ 文 献 ◎

- 1) Iseki K, et al: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65: 1870-1876, 2004
- 2) Kurella M, et al: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16: 2134-2140, 2005
- 3) Chen J, et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140: 167-174, 2004
- 4) Sowers JR, et al: Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 71: 719-720, 2007
- 5) Becker B, et al: Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1091-1098, 2005
- 6) El-Atat FA, et al: The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 2816-2827, 2004

別刷

Angiology Frontier

Vol.8 No.3

2009. 9

 **メディカルレビュー社**

メタボリックシンドロームと 抗加齢医学

Metabolic syndrome and anti-aging science

脇野 修 Shu Wakino ・伊藤 裕* Hiroshi Itoh

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科講師／教授*

Summary

メタボリックシンドローム(MetS)に代表される個体のエネルギー代謝の異常が心血管病の発症のみならず加齢、寿命の決定因子となりうるという概念が注目されている。MetSの病態でヒトの長寿につながると考えられているものとして内臓脂肪組織の増加、mTORシグナルの活性化、インスリンシグナルの活性化、Sirtuinの不活性化、レニン・アンジオテンシン系の亢進が想定されている。われわれは、MetSの発症から心血管事故発症への一連の流れ、さらに個体の寿命との関連についてメタボリックドミノ、メタボエイジングという概念を提唱している。MetSの病態解明は、アンチエイジングにつながる臨床上きわめて重要な課題である。

Key words

- メタボリックシンドローム
- 内臓脂肪
- mTORシグナル
- Sirtuin
- メタボリックドミノ
- メタボエイジング

はじめに

現在、日本人の3人に1人は動脈硬化性疾患によって死亡しており、心血管病の病態解明は重要な臨床課題である。心血管病の危険因子は肥満、耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病であるが、これらの危険因子が重積すると動脈硬化性疾患の発症頻度はきわめて高率になることが明らかにされている。こうした病態がメタボリックシンドローム(MetS)であり、現在MetSの患者数は国民の20%にも達している。近年、このMetSに代表されるエネルギー代謝の異常が心血管病の発症のみならず加齢、寿命の決定因子となりうるという概念が注目されており、MetSの病態解明はヒトの長寿、アンチエイジングにつながると考えられている。

本稿では、アンチエイジング医学の面よりMetSの病態を解説したいと思う。

1 脂肪組織と寿命

脂肪組織、特に白色脂肪組織(white adipose tissue; WAT)の量や質が生体の寿命に関わるという

考えが提唱されている¹⁾。たとえば、脂肪組織特異的にインスリン受容体を欠損させたマウス(FIRKOマウス)は対照マウスと比べWATが少なく、食餌量が同じでも対照マウスより長寿であることが知られている²⁾。ショウジョウバエの研究においても、転写因子であるフォークヘッド転写因子(forkhead transcription factor; FOXO)を過剰発現させて脂肪組織を減少させた個体は長寿であることが知られている。このように、脂肪組織および全身のインスリンシグナルが減弱した状態では、寿命が延びることが知られている。脂肪蓄積とインスリン抵抗性を抑制して長寿を達成させる方法が、カロリー制限(calorie restriction; CR)である。CR下では、低グルコース、低インスリン血症、インスリン感受性亢進という状態となる。一方、MetSではCR下とは全く逆の代謝環境を示す。MetSでは内臓脂肪の蓄積(visceral fat; VF)があり、インスリン抵抗性から生活習慣病、心血管合併症が引き起こされ、インスリン分泌量は多く、CR下に比べると組織および細胞でのインスリンシグナルはかなり亢進している。このインスリンシグナルの亢進のため、寿命が短縮するとも考えられている。

VFがMetSの必須診断項目であるが、内臓脂肪の代謝における病的意義は脂肪摘出や脂肪移植の動物実験で直接証明されている。Barzilaiらは、若年のSprague-Dawley(SD)ラットを内臓脂肪である腎周囲脂肪組織および精巣上体脂肪組織を摘出する群(VF-群)とVFを摘出せず偽手術を施行した群(VF+群)に分け、代謝上の変化を検討した。VFは全脂肪組織の約10%のみであり、2群間において体重、脂肪重量に差は認められなかった。しかし、VF-群では空腹時のインスリン濃度が低下し、グルコースクランプ法で測定されたインスリン感受性が亢進していた。すなわち、VFが全身のインスリン感受性を調節する可能性が示唆された³⁾。また、VFは寿命に影響を与える可能性が示唆されている。Muzumdarらは、通常食群(AL群)、VFを摘出した通常食群(VF-群)、40%のカロリー制限食群(CR群)の3群のラットを130~160週(2年半~3年)飼育し、寿命を比較した。その結果、CR群が最も長寿であったが、AL群と比較しVF-群の寿命も有意に延長した⁴⁾(図1)。以上の研究および先述の

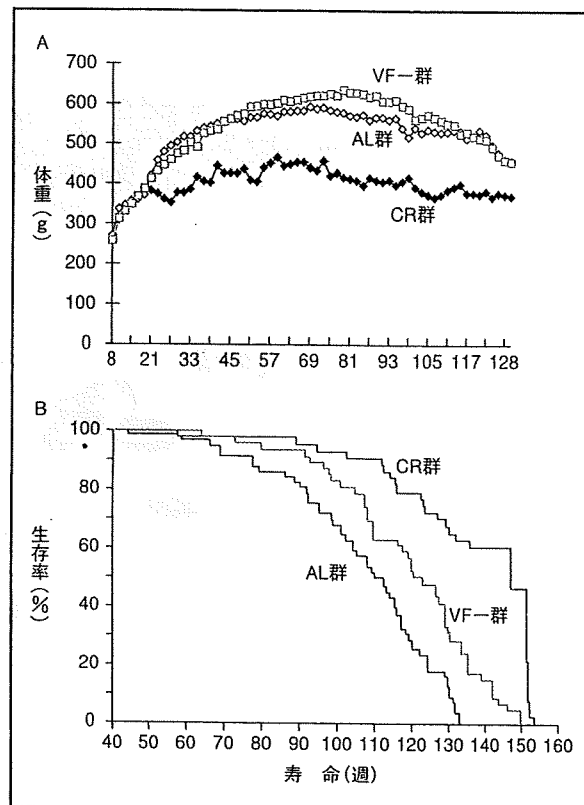


図1 内臓脂肪摘出の効果

FIRKOマウス、ショウジョウバエの研究結果より、哺乳類において内臓脂肪組織および全身のインスリンシグナルの過剰が寿命を短縮させる可能性が推測される。

2 mTORシグナルと寿命

CRにより生体の寿命が延長することより、栄養を感受する系が寿命を制御する可能性が示唆される。TOR(target of rapamycin)を中心とする細胞内シグナルが、その1つである⁵⁾。TORの哺乳類でのorthologはmTOR(mammalian TOR)と呼ばれているが、mTORはブドウ糖、脂質、アミノ酸といった栄養素、さらにインスリンをはじめとした成長因子により活性化するシグナル伝達分子である(図2)。mTORの標的分子として、S6キナーゼ1(S6K1)および4E-BP1が同定されている。両者は、細胞内の蛋白合成を亢進させ、細胞増殖、肥大に関与する。そして、線虫*C. elegans*のデータより、mTORが寿命の調節に関わることも明

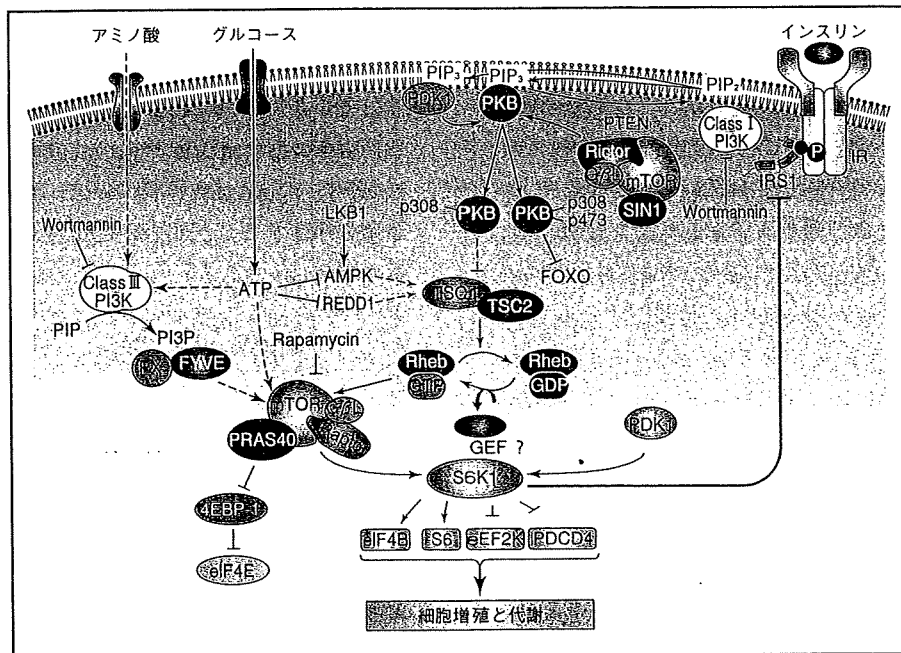


図2 mTORシグナリング⁵⁾

らかとなっている。すなわち、*C. elegans*において mTORに相当する *let-363* geneの欠損株では、寿命が延長する⁶⁾。ショウジョウバエにおいても、*fat body* (哺乳類の脂肪組織に相当する)に特異的にショウジョウバエにおけるTORのorthologであるdTORの活性を低下させると、寿命が延長することが認められている。mTORは細胞が栄養を感じる系であり、CR下では抑制され、寿命が延長する。逆に栄養過多の状態ではmTORは活性化し、蛋白合成、増殖、肥大が進むが、寿命は短縮する。また、mTORの活性低下で認められる寿命延長に関わる現象としては、autophagyの促進が想定されている⁷⁾。Autophagyは飢餓状態で細胞内に認められる現象で、蛋白や細胞内小器官を分解して細胞内のエネルギーレベルやアミノ酸レベルを一定に保とうとする現象である。mTORの活性化は蛋白合成を活性化させ、autophagyは抑制される。加齢現象の1つとして、過剰な蛋白や傷害されたDNA、細胞内小器官の細胞内の蓄積が認められるが、これを処理するautophagy作用の低下が認められている。mTORの過剰な活性化は蛋白合成が過剰になる一方でautophagyは低下し、細胞内の過剰な蛋白や細胞内小器官の処理が追いつかなくなる。その結果、細胞のア

ポトーシスが誘導される。このmTORの過剰な活性化が認められる病態の1つが、栄養過剰状態である肥満およびMetSである。mTORは脂肪細胞の分化に必須であり、VF、肥満の発症に重要な役割を有する。また、S6K1欠損マウス、4E-BP1欠損マウスでは高脂肪食による肥満の発症が抑制される⁸⁾。したがって、MetSの発症には過栄養による脂肪組織におけるmTORの活性化が示唆される。

3 インスリンシグナルと寿命

過剰なインスリンシグナルが寿命短縮につながることは、線虫、ショウジョウバエ、酵母のデータより証明されている。線虫*C. elegans*の変異体の研究によれば、*daf-2*遺伝子の変異体は耐性幼虫(dauer larva)という成長、生殖、代謝の抑制、脂肪滴の貯留、寿命の延長が認められるステージに入ることが知られていた⁹⁾。そして、この変異体に*daf-16*遺伝子の変異を導入すると、この表現型が元に戻る事が知られている(図3)。*daf-2*および*daf-16*は、それぞれショウジョウバエや哺乳類におけるインスリン/IGF-I受容体およびFOXOに相当する。さらに、*C. elegans*のAGE-1、

AKT-1 遺伝子の変異体も同様の寿命延長効果が認められる。これらの遺伝子は、それぞれ哺乳類においてインスリンシグナルの下流に位置するPI-3キナーゼの p110 catalytic subunit, Aktに相当する。したがって、インスリンシグナルの抑制が寿命延長を引き起こすと考えられる。この寿命に関わるインスリンシグナルの最下流に位置するのが、FOXOである。FOXOは、ショウジョウバエの変異体forkhead(胚の頭部がフォーク様の形態)の責任遺伝子としてクローニングされた転写因子である。FOXOは、インスリンシグナルの活性化に伴いリン酸化され、細胞外に転移し転写因子としての活性を失う。その結果、糖新生の鍵酵素であるグルコキナーゼの発現が低下して糖新生が低下し、血糖が低下する。さらに、FOXOは転写因子としてGADD45, MnSOD, Fas ligandの発現を調節し、特にストレス(活性酸素, UV照射)に対する防衛の分子として抗アポトーシスに関与する。一方、脂肪組織におけるFOXOの役割も解明され、Foxo1の活性型変異体を前駆脂肪細胞に遺伝子導入させると、成熟脂肪細胞への分化が抑制される¹⁰⁾。したがって、FOXOは脂肪組織の量や質を調節したりストレス抵抗性を上昇させることにより寿命に関わる可能性が示唆される。MetSにおいては、その病態基盤にインスリン抵抗性、高インスリン血症が存在しており、インスリンシグナルの過剰状態がその発症や初期の病態形成に重要である。

4 Sirtuinと寿命

CRによる寿命延長の原因遺伝子として、*Sir2* (*silent information regulator 2*) が同定された。*Yeast*¹¹⁾, *C. elegans*¹²⁾ において、*Sir2* 遺伝子の導入が寿命を伸ばすことが明らかとなっている。*Sir2*の哺乳類のorthologであるsirtuin (Sirt)はCRに伴い発現が誘導され、しかも寿命やストレスに対する蛋白の発現を調節することが明らかにされている。現在のところ、Sirtは7つのアイソフォームが同定されており、転写因子などの機能分子をNAD⁺依存性に脱アセチル化し、活性を調節する。Sirtは脂肪組織にもその発現が認められ、Sirt1は脂肪細胞分化のmaster geneであるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR)- γ のcorepressorであるNCoR (nuclear receptor corepressor)およびSMRT (silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor)と結合し、corepressorとしての作用を増強させ、PPAR- γ の転写活性を抑制する¹³⁾。一方、Sirt1は前述のFOXOを脱アセチル化し活性化する¹⁴⁾。以上をまとめると、CRなどによるSirtの誘導はPPAR- γ やFOXOの活性も調節し、FOXOは脂肪細胞の分化を抑制すると考えられる(図4)。このように、脂肪組織でSirt1, FOXOの各分子が互いに発現を調節し脂肪細胞の分化に関与することが明らかとなっている。CRによるSirt1の誘導は、脂肪細胞の分化、脂肪酸蓄積の抑制

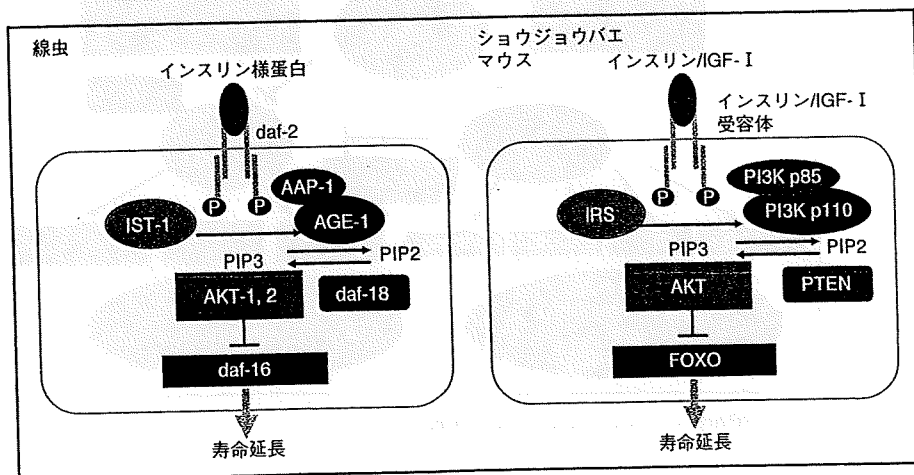


図3 インスリンシグナルと寿命¹¹⁾

を引き起こし、脂肪細胞内で脂肪分解の亢進、血中の遊離脂肪酸の上昇を引き起こす。この遊離脂肪酸は肝臓、筋肉などでブドウ糖とは別のエネルギー源として利用される。以上より、Sirtは生体におけるエネルギーセンサーとして働き、エネルギーの有効利用を通して寿命の延長に貢献することが想定される。

5 レニン・アンジオテンシン系(RAS)

レニン・アンジオテンシン系(renin-angiotensin system; RAS)は、アンジオテンシノーゲンを基質にレニン、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme; ACE)などアンジオテンシン産生酵素群およびその受容体よりなるホルモンシステムである。1980年代後半よりこのシステムが心血管調節に関わる組織にセットで存在し、各臓器の機能を制御していることが示され、“組織RAS”と呼ばれている。組織RASの活性化は、インスリン抵抗性、さらに生活習慣病およびその合併症の発症・進展において中心的役割を演じている。近年、RAS活性化が寿命に関わることが報告された¹⁹⁾。アンジオテンシンII(Ang II) type I受容体欠損マウス(Agtr1a^{-/-}マウス)と野生型マウスを通常食で3年間近く飼育したところ、

Agtr1a^{-/-}マウスのほうが平均寿命で7ヵ月長寿であった。そして、Agtr1a^{-/-}マウスのほうが血管、心臓、腎臓といったAng IIの標的臓器の障害が軽度であった。そのメカニズムとして、Agtr1a^{-/-}マウスにおいてAng IIにより産生される活性酸素が低下している点、腎臓においてSirt3遺伝子が誘導されている点、Sirtの活性化物質であるNAD⁺の組織レベルを上昇させるnicotinamide phosphoribosyltransferase(Nampt)の発現が上昇している点、Sirt3の活性化に伴い腎尿管細胞におけるミトコンドリアの数が増加している点などが示されている。RASの寿命との関連については、RASの活性化とインスリン抵抗性との関与が指摘できる。その機序として、Ang IIはインスリンシグナルの伝達物質であるインスリン受容体基質(insulin receptor substrate; IRS)-1のセリンをリン酸化することによりチロシンリン酸化を抑制し、それに引き続くPI3キナーゼの活性化を抑制するというメカニズムや、Ang IIにより低分子量G蛋白であるRacが活性化することが考えられている。最近、われわれはAng II注入ラットのモデルを用い、Ang IIは筋肉におけるミトコンドリアの数を減らすことによりインスリン抵抗性を引き起こしていることを報告した¹⁰⁾。

MetSにおいては、その最上流に位置する肥満から最

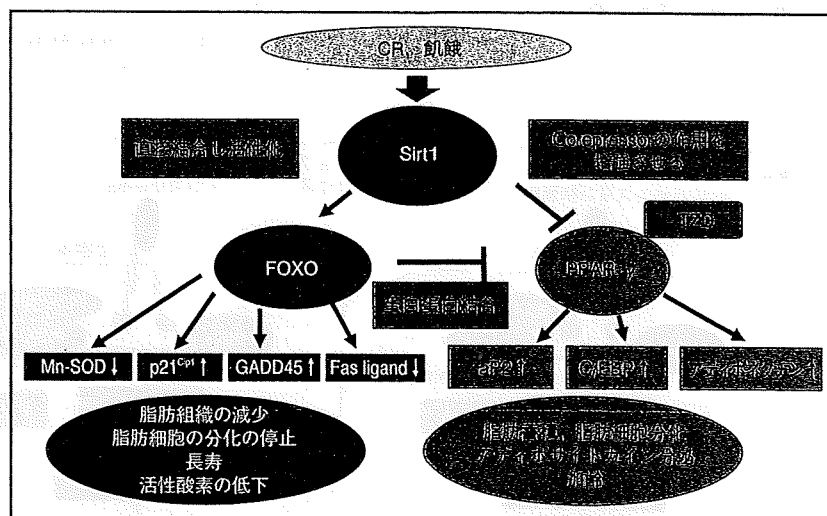


図4 PPAR-γ-Sirt-FOXOの相互連関

下流の心血管合併症に至るまでそのすべての段階においてRASの活性化が認められ、MetSの病態にRASの活性化が連続的に関与している。インスリン抵抗性、高インスリン血症とともにRASの活性化もMetSの寿命を規定する因子として重要である。

6 MetSと寿命

90歳以上まで長生きするヒトは、インスリン感受性が高く低インスリン血症であるという報告がある¹⁷⁾。ヒトにおいては年齢そのものが脂肪の蓄積を引き起こすリスクファクターであり、加齢に伴うインスリン抵抗性に脂肪蓄積が深く関与することが知られている。この加齢によるVFおよびインスリン抵抗性の亢進、高インスリン血症は、寿命や加齢の原因か結果なのかは明確ではない。しかし、病的なVFおよびインスリン抵抗性の亢進、肥満による高インスリン血症、MetSと寿命については、いくつかの疫学データが報告されている。Fontainらは、20～29歳の若年者を対象に調査し、body mass index (BMI) >40では男性で6歳、女

性で12歳平均余命が短いことを報告している¹⁸⁾。さらに、加齢に関わるとされるtelomere長が肥満の女性では平均240bp短縮していることも証明されている¹⁸⁾。ヨーロッパにおける大規模疫学調査では、BMIおよび内臓脂肪の指標である腹囲およびウエスト/ヒップ比が全死亡の最大のリスクであることが示されおり¹⁹⁾、しかも、BMI正常者における最大の死亡のリスクファクターは内臓脂肪量であると報告されている。MetSは心血管事故のリスクであるのみならず全死亡理由による死亡率上昇のリスクであることは、MetSの基盤病態が寿命に関わることを示している。

7 メタボリックドミノとアンチエイジング

われわれは、このMetSから循環器疾患に至るプロセスについて、生活習慣病の重積のみならずその成因と発症の順序、すなわち生活習慣病の流れおよび心血管合併症の発症に至る生活習慣病の連鎖を把握する概念として、メタボリックドミノという考え方を示してい

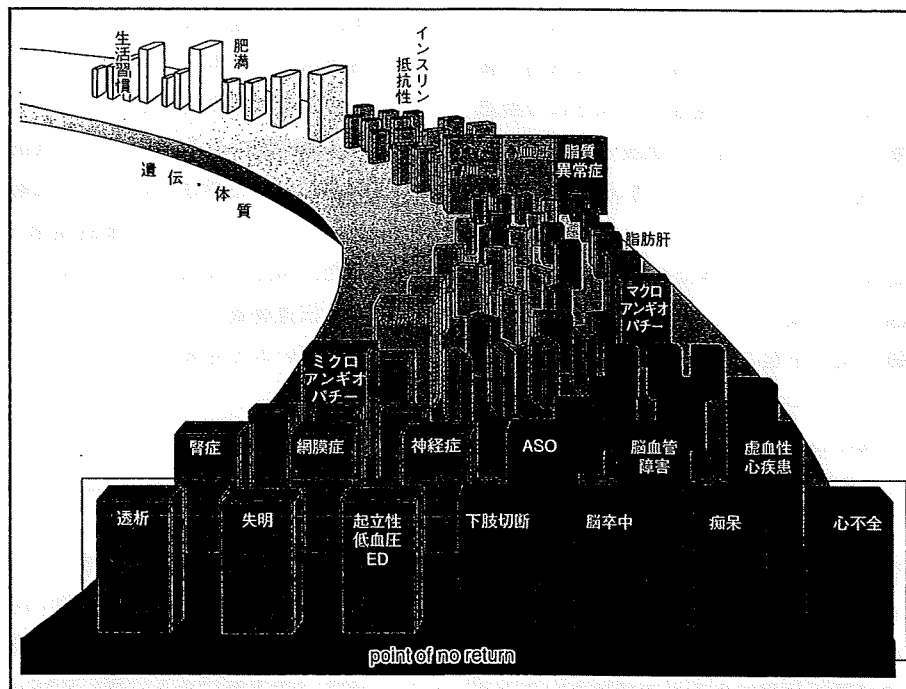


図5 メタボリックドミノ
ASO：閉塞性動脈硬化症，ED：勃起不全