

る(図5)。すなわち、食生活の偏りや運動不足といった生活習慣の揺らぎが、いわばドミノ倒しの最初の1つの駒(ドミノ)を倒すことになり、その結果、まず肥満、特に内臓肥満、そしてアディポサイトカイン分泌異常が生じ、インスリン抵抗性、高インスリン血症が引き起こされる。その結果、高血圧、食後高血糖、脂質異常症といった病態がほぼ同じ時期に生じ、MetSが発症する。最近では、メタボリックドミノの下流に位置する動脈硬化症の発症において重要である炎症(炎症性細胞浸潤)とその結果生じる各臓器での酸化ストレスの上昇が、この段階でも重要な役割を演じていることが明らかにされている。脂肪肝、さらに非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)といった病態もこの段階で生じ、糖脂質代謝の中心臓器の1つである肝臓の機能障害が生じている。動脈硬化症はこの段階からすでに進んでおり、生命予後に直結する虚血性心疾患や脳血管障害などの発症につながっていく。さらに、膵機能障害、インスリン分泌不全が生じることで糖尿病が発症し、糖尿病3大合併症はその後ある一定の期間高血糖が持続することで初めて生じてくる。メタボリックドミノの総崩れ状態が心不全、痴呆、脳卒中、下肢切断や腎透析、失明といった状態であり、この段階はもうpoint of no returnと考えられる。このように、生活習慣病の重積発症を時系列で捉えたとともに、時間的な流れの過程でそれぞれの疾患が相乗的に影響し合いながら病態が進展し、一気に心血管イベントが起こってくるという考え方がメタボリックドミノである。したがって、メタボリックドミノの概念では従来からいわれてきた危険因子の“重積”に加え、危険因子の“流れ”と、その流れのなかで危険因子が“連鎖”反応を起こすことを重要視する。このメタボリックドミノにおいて、その最上流に位置する肥満から最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の活性化が連続的に関与しているというエビデンスが次々に明らかにされている。MetS血管合併症については、HOPE試験が知られている。糖尿病患者におけるマクロアングイオパチーおよびミクロアングイオパチーがACE阻害薬により有意に抑制され、この効果は降圧作用によるものではないことが示されている。また、糖尿病性腎症に関してもアンジ

オテンシン受容体拮抗薬(angiotensin receptor blocker; ARB)が高血圧を合併する2型糖尿病性腎症の進展を阻止し、さらに他の降圧薬よりも有効であることがRENAAL試験およびIDNT試験で示されている。さらに、もう少しドミノの上流に遡った糖尿病早期腎症発症の段階においても、RAS系の関与が示されている。すなわち、微量アルブミン尿もARBによって抑制されることが示される(IRMA-2試験およびMARVAL試験)。糖尿病性網膜症については、虚血網膜における血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)の過剰産生による新生血管の形成が重要であるが、Ang IIはVEGFの産生を亢進させることが知られている。事実、糖尿病性網膜症におけるACE阻害薬の有用性はEUCLID試験において、ARBの有用性はDIRECT-PREVENT試験において示されている。糖尿病発症とRASの関与についても、CAPP試験、HOPE試験、SCOPE試験などの大規模臨床試験において、ACE阻害薬やARBを投与することで新規糖尿病の発症が抑制されたことが示されている。高血圧発症とRASの関与については、TROPHY試験が報告された。すなわち、ARBを高血圧前症の症例に一時的に投与すると、休薬後の高血圧の発症は非投薬群に比べ有意に低下していた。以上のように、RASの活性化はメタボリックドミノの上流から下流までの多くの段階で重要である。このメタボリックドミノの2大基盤病態であるインスリン抵抗性と高インスリン血症およびRAS活性化はともに加齢促進因子であり、メタボリックドミノとは加齢現象の促進と捉えられる。また、Sirt, FOXO, mTORといった転写因子、シグナル伝達物質が1つひとつのドミノの倒れやすさを規定しているとも考えられる。

## おわりに

MetSの病態基盤として、インスリン抵抗性、RASの活性化はともに加齢促進の作用を有することが明らかとなっている。MetSの初期の病態としてはインスリン抵抗性、高インスリン血症が重要で、メタボリックドミノの下流になるに従いRASの関与の程度は大きくなる。この2つの病態の早期よりの抑制がメタボリッ

クドミノの進展, さらには加齢現象の加速の抑制にとって重要である。われわれは, 加齢におけるエネルギー代謝の意義に注目し, 代謝面からみた加齢現象を“メタボエイジング”と名づけている。このメタボエイジングのメカニズムの解明こそが, MetSおよびMetSに伴う心血管合併症に対する新たな治療戦略となると考えている。

#### 文 献

- 1) Curtis R, Geesaman BJ, DiStefano PS : Ageing and metabolism ; drug discovery opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 4 : 569-580, 2005
- 2) Blüher M, Kahn BB, Kahn CR : Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299 : 572-574, 2003
- 3) Barzilai N, She L, Liu BQ, et al : Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 48 : 94-98, 1999
- 4) Muzumdar R, Allison DB, Huffman DM, et al : Visceral adipose tissue modulates mammalian longevity. *Aging Cell* 7 : 438-440, 2008
- 5) Dann SG, Selvaraj A, Thomas G : mTOR complex1-S6K1 signaling ; at the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol Med* 13 : 252-259, 2007
- 6) Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, et al : Genetics ; influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature* 426 : 620, 2003
- 7) Grewal SS : Insulin/TOR signaling in growth and homeostasis ; a view from the fly world. *Int J Biochem Cell Biol* 41 : 1006-1010, 2009
- 8) Um SH, Frigerio F, Watanabe M, et al : Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 431 : 200-202, 2004
- 9) Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, et al : daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 277 : 942-946, 1997
- 10) Davis KE, Moldes M, Farmer SR : The forkhead transcription factor FoxC2 inhibits white adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 279 : 42453-42461, 2004
- 11) Kaeberlein M, McVey M, Guarente L : The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 13 : 2570-2580, 1999
- 12) Tissenbaum HA, Guarente L : Increased dosage of sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 410 : 227-230, 2001
- 13) Picard F, Kurtev M, Chung N, et al : Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 429 : 771-776, 2004
- 14) Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al : Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303 : 2011-2015, 2004
- 15) Benigni A, Corna D, Zoja C, et al : Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. *J Clin Invest* 119 : 524-530, 2009
- 16) Mitsuishi M, Miyashita K, Muraki A, et al : Angiotensin II reduces mitochondrial content in skeletal muscle and affects glycemic control. *Diabetes* 58 : 710-717, 2009
- 17) Fontain KR, Redden DT, Wang C, et al : Years of life lost due to obesity. *JAMA* 289 : 1498-1504, 2003
- 18) Valdes AM, Andrew JP, Gardner M, et al : Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 366 : 662-664, 2005

綜合臨牀 第59巻第2号  
(平成22年2月1日発行 別刷)

メタボリックドミノ  
*Metabolic domino effects*

脇野 修  
*WAKINO Shu*

伊藤 裕  
*ITOH Hiroshi*

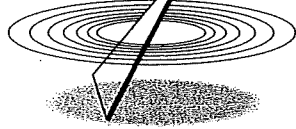


永 井 書 店

# メタボリックドミノ

Metabolic domino effects

診断の指針 治療の指針



脇野 修 伊藤 裕\*  
WAKINO Shu ITOH Hiroshi

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によって死亡しているのが現状である。心血管障害の危険因子は肥満、耐糖能異常、高血圧症、高脂血症などの生活習慣病であるが、メタボリックシンドローム(MS)は内臓肥満をその最上流の原因として、耐糖能異常、高血圧、高脂血症が合併する症候群である。

われわれは、MSという代謝性疾患から脳・心血管障害という神経・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、心血管合併症の発症に至る生活習慣病の流れ、およびそれらの相互作用(連鎖)を包括的に把握す

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る(図1)。すなわち、食生活の偏りや運動不足といった生活習慣の揺らぎが、いわばドミノ倒しの最初のひとつのこま(ドミノ)を倒すことになり、その結果、まず肥満、とくに内臓肥満そしてアディポサイトカイン分泌異常、インスリン抵抗性などを引き起こし、高血圧、食後高血糖、高脂血症といった病態がほぼ同じ時期に生じてくる。これがMSの始まりの段階である。

動脈硬化症の発症において重要である、炎症(炎症性細胞浸潤)が、この段階でも重要な役割を演じていることが明らかにされている。そして動脈硬化症はこの段階からすでに徐々に進んでおり、生命予後に直結する虚血性心疾患や脳血管障害などの発症につながつ

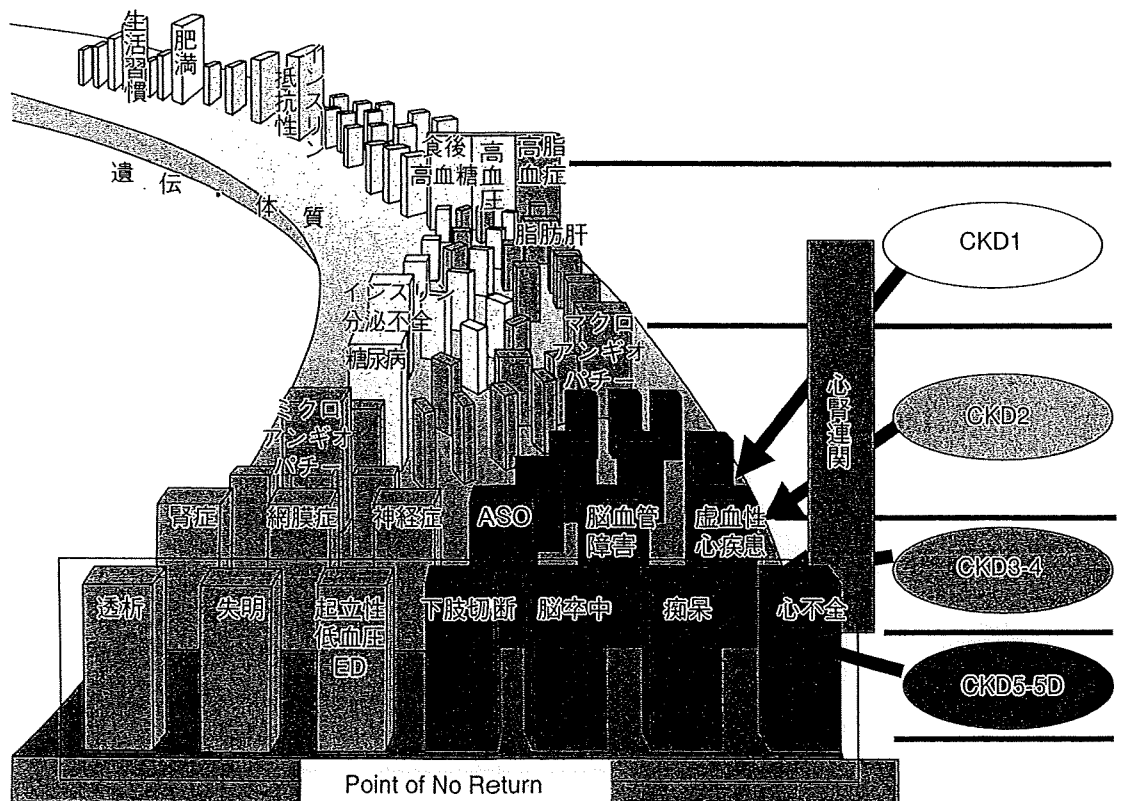


図1 メタボリックドミノから見たCKD

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 講師 \*教授

Key words メタボリックドミノ メタボリックシンドローム 慢性腎臓病

ていく。しかしながらこの段階ではまだ糖尿病は発症しておらず、さらに膵機能障害、インスリン分泌不全が生じることで糖尿病が起これ、その後、糖尿病3大合併症は糖尿病が発症して、ある一定の期間高血糖が持続することで初めて生じてくる。メタボリックドミノの総崩れ状態が、心不全、痴呆、脳卒中、下肢切断や腎透析、失明といった状態であり、この段階はもう point of no return と考えられる。このように、メタボリックドミノはMSの自然歴を包括的に説明する臨床理念である。

このMSは近年提唱された疾患概念である。心血管病に対する予防対策として、従来は最大のリスクファクターとして高コレステロール血症が取り上げられてきた。しかし動脈硬化病変の発症は必ずしも高コレステロール血症がすべて決めるわけではないという beyond cholesterol の概念が1980年ごろより指摘されるようになった。この新たなリスクファクターを検討する過程で肥満、耐糖能異常、高血圧症、高脂血症といった生活習慣病が同一の個体に重積し、重積すると動脈硬化性疾患の発症頻度がきわめて高率となることが明らかにされた。この病態を松澤らは内臓脂肪症候群、Reavenは Syndrome X、Kaplanは Deadly Quartet (死の四重奏)、DeFronzoはインスリン抵抗性症候群と名づけた。これらは同一の疾患概念と考えられMSと呼ばれるようになった。つぎに、とくに日本を中心とした研究の結果、これら生活習慣病の重積の最上流に、過栄養と運動不足による内臓脂肪の蓄積すなわち内臓肥満があることが明らかとなった。こうして平成17年わが国の8学会が合同で討議し、MSの診断基準が策定された。

ここで、このMSがどのように最終的に心血管事故につながるかという自然歴について検討してみると、各コンポーネントが独立したリスクとして作用するのではなく、相互に影響しあっていることが明らかにされた。たとえば、糖尿病発症に至っていないIGT(耐糖能異常)でBMI 25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満患者を対象にしたアルファグルコシダーゼ阻害薬を用いた糖尿病発症予防試験(STOP-NIDDM)では、糖尿病発症は投与群で有意にその発症が抑えられたが、高血圧発症も34%有意に抑制された。このことは食後高血糖が糖尿病のみならず、高血圧発症にも関与していることを示している。このような臨床事実を考慮することが、患者の治療戦略や予後予測において重要になると考えられた。こうした背景から生まれた概念がメタボリックドミノである。

メタボリックドミノとしてMSを捉えるということは、生活習慣病の重積発症を時系列で捉えるとともに、

時間的な流れの過程でそれぞれの疾患が相乗的に影響しあいながら病態が進展し、一気に心血管イベントが起こってくるという考え方でMSを捉えることである。こうしたメタボリックドミノの流れのなかで、各段階で、お互いのドミノがお互いが倒れることに寄与しているというエビデンスが報告されている。先述のSTOP-NIDDMはその一つの例である。また、近年注目されている慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)もメタボリックドミノの流れのなかで捉えることができる。腎機能の低下はそれが早期の段階であっても(例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。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、慢性腎臓病の概念が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(Stage 1~5)し、重症度を評価する。このCKDの原因の少なくとも一部にMSが存在するというデータが報告されている<sup>1)</sup>。

CKDをメタボリックドミノのなかで捉えてみると高血圧、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の生じているころは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であり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の加速させる因子となるものと思われる。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心血管事故、腎においては透析まで到達する。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。

このようにメタボリックドミノを臨床で実践するということは、MSを病態の進行速度や流れも加味しダイナミックに捉えることであり、この捉え方は患者の病態や予後を考えるうえで実地医療では重要となってくる。

メタボリックドミノの理念は臨床上いくつかの診断・治療の指針を示唆している。一つは治療戦略の明確化である。メタボリックドミノに示されるようにMSはその上流を内臓肥満であると明確に規定されている。これまで単なるリスクの集積(マルチプルリス

クファクター症候群)として捉えられていた耐糖能異常, 高血圧症, 高脂血症の根幹に内臓脂肪の量的, 質的異常が存在し, 最初のドミノとして存在している。そして, この内臓肥満蓄積の根幹にある基盤病態に対する治療が, 今後心血管事故予防の中心となってくると思われる。

近年の盛んに行われている内臓肥満の評価(腹囲径の測定)や早期の減量の奨励がそのひとつの現れであろう。そして基盤病態に対する早期の薬物的介入も今後積極的に考えられるべきである。たとえばレニン・アンジオテンシン系がメタボリックドミノの上流から下流までその病態の進展に重要な役割をなすと考えられる。そしてこの系の早期の抑制がドミノ倒しを抑えるという臨床事実が報告されている。たとえば, RAS系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<sup>2)</sup>)が示されている。またMSの基盤病態にインスリン抵抗性があることは欧米の診断基準と

して重視されているほどであるが, このインスリン抵抗性に対する積極的介入も重要と思われる。近年の大規模臨床試験によれば, インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体 pioglitazone は, 血管障害を有する糖尿病患者の心血管イベント2次予防を抑制したことが示された(PROactive試験<sup>3)</sup>)。ここでは糖尿病患者での検討であるが, より早期の耐糖能異常患者や腹部肥満者で, インスリン抵抗性を有する患者に対する介入も検討されるべきであろう。

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基盤病態として想定され, それらに対する治療戦略が検討されるべきであろう。そして最も重要なメッセージは, 眼の前の患者の病態をその時の“点”でのみで捉えずに, メタボリックドミノで示されるMSの患者の自然歴, 予後を把握して病態を“線”あるいは“面”で捉えるべきであるということである。

#### 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) Julius S, et al : Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 354 : 1685-1697, 2006.
- 3) 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.

# ANTI-AGING MEDICINE

別刷

**メディカルレビュー社**

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル TEL 06-6223-1469  
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3049

## アカゲザルにおいてカロリー制限は疾患の発症および死亡を遅らせる

### Calorie restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys.

Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. *Science* 325 : 201-204, 2009

さまざまな生物種において低栄養のないカロリー制限 (calorie restriction : CR) は加齢の速度を遅らせ、寿命を延長させる。しかし、霊長類におけるCRの疾患抵抗性や死亡率に対する効果は明確には確立されていない。我々は、この抗加齢医学における基礎研究とヒトへの応用との間の格差を埋める目的で、霊長類のアカゲザルに対してCRを施行し、その効果を検討した。1989年と1994年に合計76匹の7~14歳のアカゲザルを試験に登録し、38匹ずつCR群と通常食群の2群に分けた (図1 A)。2群のアカゲザルをウイスコンシン国立霊長類研究所 (Wisconsin National Primate Research Center) で平均20年間飼育し、経過を縦断的に観察した (図2)。CR群では各サル1ヵ月当たりの食餌量を測定後、

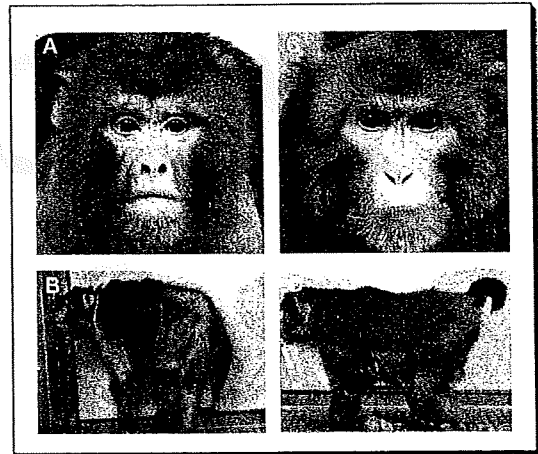


図2. 平均寿命 (27.6歳) の高齢アカゲザル (A, B) および同年齢のCR飼育下のアカゲザル (C, D) の外観

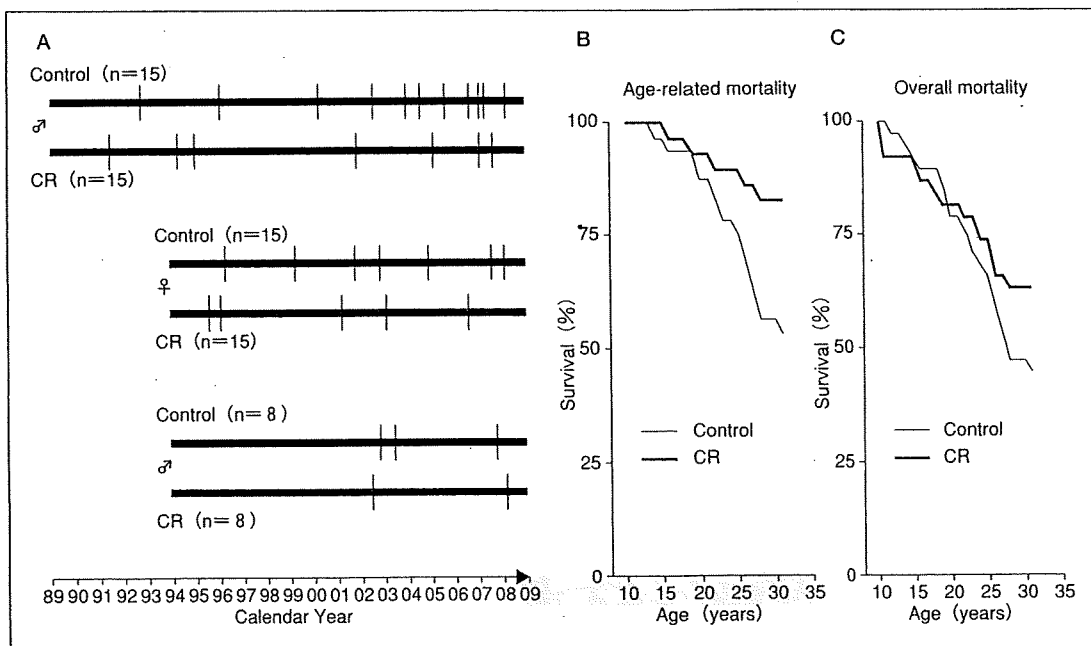


図1. 縦断的研究の研究デザイン

A: 1989年にオスが30頭、1994年にはオスが30頭、メスが16頭研究に加えられた。縦のラインは死亡したアカゲザルを示す。  
B: コントロール群とCR群における加齢に伴う死亡の比較  
C: コントロール群とCR群におけるあらゆる理由による死亡の比較



30%カロリー制限したCR食を投与した。その結果、CR群においては加齢に伴う死亡率の低下が認められ、本研究発表時において生存率は通常食群で50%、CR群で80%であった。糖尿病、癌、心血管疾患といった加齢に伴う病理変化による死亡か、それ以外の外傷、胃拡張、子宮内膜症といった急性の病理変化による死亡かを病理解剖で判定した。その結果、通常食群は37%、CR群は13%が加齢に伴う病理的変化による死亡であった（図1

B, C)。すなわち、CRは年齢に伴う病理学的変化を遅延させた。各アケザルは食餌量、体重、体脂肪率、血中生化学データ、エネルギー消費、活動性評価、内分泌データ、心電図、頭部MRIを定期的に施行するとともに、1日最低2回の観察で疾患の早期診断が可能となった。その結果、CRは糖尿病、癌、心血管疾患、そして脳萎縮の発症率を低下させた。これらの成績により、CRは霊長類において加齢を抑制することが証明された。

### アンジオテンシン1型受容体の欠損によりマウスの寿命は延長する

#### Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice.

Benigni A, Corna D, Zoja C et al. *J Clin Invest* 119 : 524-530, 2009

レニン・アンジオテンシン系は高血圧および心臓疾患、腎臓疾患の発症に関連する。この系において中心的な役割を有するのがアンジオテンシンII (Ang II) であり、Ang IIはAng II 1型受容体 (AT<sub>1A</sub>もしくはAT<sub>1B</sub>) を介して免疫応答、炎症反応、細胞肥大、細胞増殖の調節に関与する。本研究は、AT<sub>1A</sub>をコードする *Agtr1a* 遺伝子を欠損したノックアウトマウスでは寿命の延長が認められることを証明した。すなわち、平均寿命は *Agtr1a* 遺伝子欠損 (*Agtr1a*<sup>-/-</sup>) マウスが31.20±2.31ヵ月、野生型のマウスが24.81±3.10ヵ月であった（図3）。*Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスは野生型のマウスと比べて心肥大が軽度であり、心臓組織の間質の線維化は軽度であった。血管組織では動脈硬化層の縮小が認められた。心筋、大動脈および腎臓組織における酸化ストレスの程度をnitrotyrosineの組織染色で評価したところ、*Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスでは野生型に比べて酸化ストレスが軽度であった。*Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスでは野生型に比べ、近位尿細管におけるミトコンドリアの数が増加していた（図4）。また、抗加齢遺伝子であるnicotinamide phosphoribosyl transferase (Namt) およびSirtuin 3 (Sirt3) の腎臓における発現が上昇しており、*Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスの長寿の表現型に関与している可能性が示唆された。近位尿細管細胞を用いた検討においては、Ang IIはSirt3のmRNAの発現を低下させ、この発現低下はAT<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるカンデサルタンによって抑制された。以上から、AT<sub>1A</sub>受容体の欠損により、おそらく酸化ストレスの低下および抗加齢遺伝子

の過剰発現が原因でマウスの寿命が延長することが証明された。そして、Ang II/AT<sub>1</sub>経路は哺乳類において寿命延長をもたらす治療標的となりうることが示唆された。

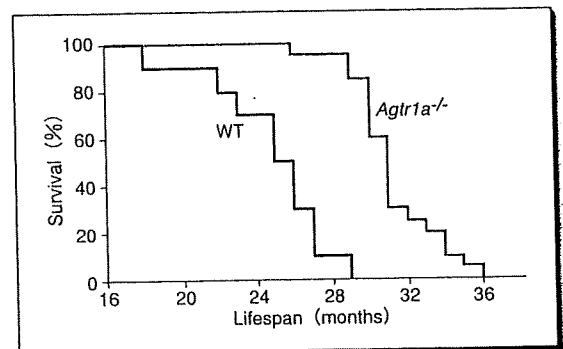


図3. *Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスとその野生型マウスの生存曲線  
*Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスのほうが野生型よりも長寿であった (p<0.0001)。

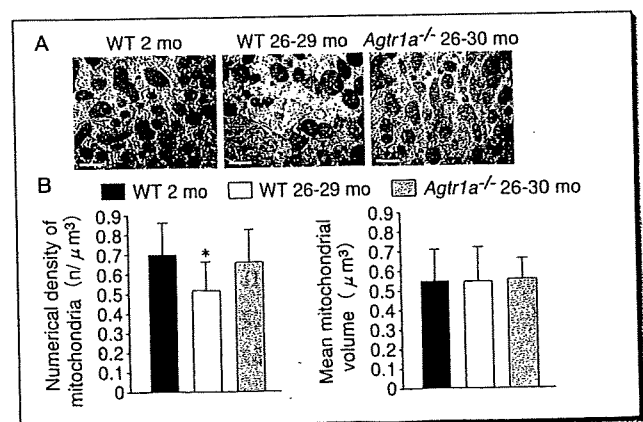


図4. AT<sub>1A</sub>欠損は加齢によるミトコンドリアの喪失を抑制する  
A: 2ヵ月齢の野生型マウス、26~29月齢の野生型マウス、および26~30月齢の *Agtr1a*<sup>-/-</sup>マウスにおける近位尿細管の電顕像  
B: これらの群における近位尿細管のミトコンドリアの数と大きさ

