

図5 アンジオテンシンⅡが血管リモデリングを引き起こすメカニズム (文献⁶⁾より引用改変)

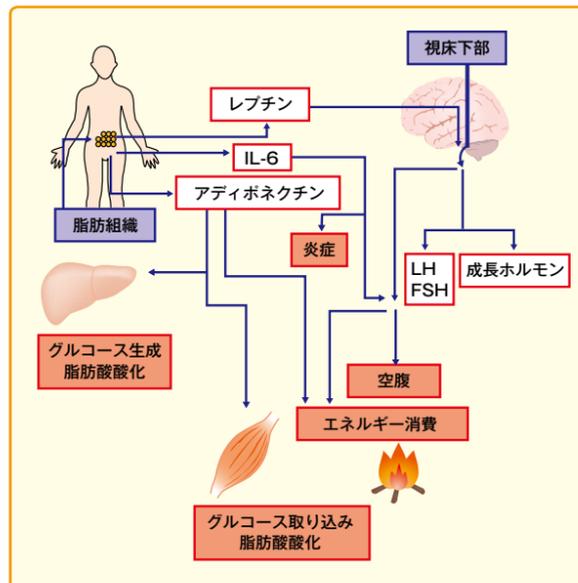


図6 レプチン, アディポネクチンの作用 (文献⁷⁾より引用改変)

oxygen species ; ROS) の産生にも関与しており, 血管のトーンや構造を変化させる。高血圧患者の ROS の上昇は NO 産生を低下させ, 血管内皮依存性弛緩反応を障害し, 血管収縮反応を増加させる。炎症細胞への影響として, アンジオテンシンⅡが NADPH 酸化酵素を刺激して ICAM-1 を発現させ, マクロファージの浸潤と血管の肥大を血圧上昇に依存せず引き起こす。またアンジオテンシンⅡは, 副腎皮質の AT₁ レセプターを介してアルドステロン合成を引き起こす (図5)。アルドステロン合成により組織中の ACE 活性を上昇させ, アンジオテンシンレセプターをアッ

プレギュレーションさせる。このように, アルドステロンやミネラルコルチコイドの活性化が炎症や血管障害などにも関与しており, RAA 系の悪循環が存在する^{5, 6)}。

アディポカインと内皮機能障害

肥満を中心としたリスク病態であるメタボリックシンドロームは, 各構成成分 (高血圧, 高トリグリセリド血症, 空腹時高血糖) が増えるほど心血管病の罹患率が上昇するといわれている。つまり, 内臓脂肪蓄積が起点となり, 脂質異常症, 高血圧, 高血糖を引き起こすという概念から診断基準が決定されている。近年, 脂肪細胞がレプチン, アディポネクチン, レシチンといったアディポカインを分泌することがわかり, 脂肪細胞の研究が注目されるようになった (図6)。

レプチン

レプチンは脂肪組織より作り出される 16 kDa のペプチドホルモンで, 食欲と代謝を調節している。血清レプチン濃度は, 健常者では 5 ng/mL 以下であるのに対し, 肥満患者では 90 ~ 95 ng/mL と上昇している。さらに, 血清レプチン濃度の上昇が心筋梗塞の予測因子になることや, 脳梗塞や脳出血の独立した危険因子であることも示されている。レプチンは血管に対し, TNF- α など炎症性サイトカインを上昇させ, 炎症促進に働くと考えられている。また, 血小板の凝集や血栓形成を促進するともいわれている。

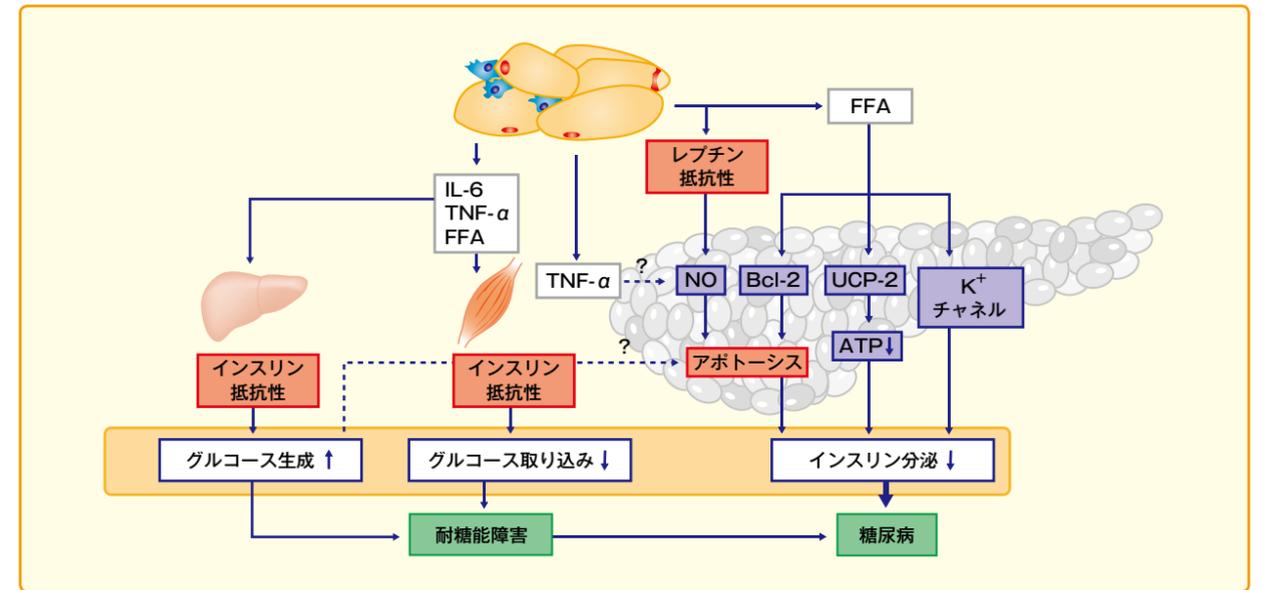


図7 アディポサイトの機能障害が糖尿病を引き起こすメカニズム (文献⁷⁾より引用改変)

アディポネクチン

アディポネクチンは 1996 年にクローニングされたが, 健常者の血清中濃度では 1.9 ~ 17.0 mg/mL と, 他のホルモン濃度の単位が $\mu\text{g/mL}$ であるのと比較すると桁違いに高い値を示す。肥満ではアディポネクチン濃度が低下し, 神経性食欲不振では上昇することが知られている。生物学的役割の特徴として, アディポネクチンの分泌は peroxisome proliferator activator receptors (PPAR) の活性化によって増加する。たとえば, 2 型糖尿病患者にチアゾリジン投与すると, 血清中アディポネクチン濃度の増加がみられた。また, 肥満における血清中アディポネクチン濃度が低いほど, 冠動脈疾患, 心筋梗塞の発症が増加していた。PPAR γ のリガンドであるピオグリタゾンで, アディポネクチン濃度が上昇し, TNF- α 濃度が減少することや, ロシグリタゾンでアディポネクチン濃度が上昇し, CRP と IL-6, IL-18, 血清トリグリタゾン濃度が減少することがメタボリックシンドローム患者において認められた。アディポネクチンの上昇で炎症マーカーが変化するが, アディポネクチンは抗炎症作用を持つことも示されている。たとえば, 慢性炎症は動脈硬化層で認められ, レプチンは炎症を促進させるが, アディポネクチンは IL-10 などの抗炎症性サイトカインを誘導するなど抗炎症作用を持つ。また, 内因性抗血栓作用を持つことも示されている。このようにアディポネクチンは動脈硬化において重要な役割を示している (図7・図8)。

レシチン

2001 年, レシチンは「resistance to insulin」の意味から命名された。Steppan らが, ①ロシグリタゾンで血清レシチン濃度は低下する, ②糖尿病マウスへの抗レシチン抗体投与で血糖値は低下し, インスリン感受性が改善する, ③組み換えレシチンを健康なマウスに投与すると耐糖能異常が生じる, ④レシチン投与で脂肪細胞への糖の取り込みを障害することを示した。この研究により, レシチンは脂肪細胞とメタボリックシンドロームの病態解明に重要な分子であるとして注目されている。

健康者の血清中レシチン濃度は 3 ~ 13 ng/mL であるが, 肥満者では約 40 ng/mL まで上昇している。レシチンは, レプチンと同様に血管内皮の炎症を促進することが実験的に証明されているが, 動脈硬化性疾患の炎症マーカーになっている。バイオマーカーとしてはアディポネクチンとは異なり, body mass index (BMI) と独立した炎症マーカーになる。そのため, 肥満を有さない糖尿病患者の血管病の病態に対しても重要な役割を果たしている可能性がある。血清レシチン濃度の上昇は急性冠動脈疾患で認められ, また, 将来の冠動脈疾患患者の心疾患死との関連も認められる。レシチンの血管内皮への直接作用として, 実験的には急性反応は内皮機能障害を引き起こすといわれている^{7, 8)}。