

III-3

特集 糖尿病における心腎連関

III. 病態

心腎連関におけるアディポサイトカインの役割

柴田 玲¹⁾, 室原豊明²⁾

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学 講師
2) 名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学 教授

メタボリックシンドロームは、病態の上流に内臓脂肪が蓄積して2型糖尿病や高血圧、脂質代謝異常を引き起こし、最終的に動脈硬化性疾患に至る病態である。これらの病態には、内臓脂肪組織から分泌される生理活性物質（アディポサイトカイン）の産生・分泌異常が深く関与している。慢性腎臓病は心血管疾患の独立したリスク因子であることが明らかになりつつあり、また、心血管疾患患者では腎障害が多いこともよく知られた事実である。したがって、アディポサイトカインを介した臓器間ネットワークによる生体恒常性制御機構の解明は、心腎疾患に対する包括的理解と治療法の開発につながると考えられる。

本稿では、アディポネクチンの心腎疾患における役割を中心に述べる。

アディポサイトカイン

内臓脂肪は単なるエネルギー貯蔵臓器ではなく、分泌蛋白を高発現している臓器であることが知られている。近年の研究により、「脂肪細胞は数多くのサイトカインやホルモンを発現・分泌する内分泌臓器である」という概念が確立し、現在では、アディポネクチン、レプチン、ヒト腫瘍壊死因子- α (TNF- α)をはじめとする数多くのアディポサイトカインとさまざまな病態との関連が明らかにされてきている¹⁾。これらアディポサイトカインの分泌調節異常は、インスリン抵抗性をはじめとした生活習慣病の病態において、中心的役割を果たしていると考えられている。さらに、アディポサイトカインの分泌調節異常は心血管障害機序に対して直接的に関

与していることが明らかとなりつつある²⁾。なかでもアディポネクチンは、生活習慣病に防御的に作用するアディポサイトカインとして知られており、血液中に豊富に存在する。ヒトでの血中濃度は肥満症や糖尿病、冠動脈疾患の患者において低下しており、数多くの研究結果から、アディポネクチンは抗糖尿病および抗動脈硬化作用を有するホルモンであることが示されている²⁾。したがって、アディポネクチンを中心としたアディポサイトカインの分泌調節異常は、心腎疾患の病態や発症、進展に密接に関与していることが示唆される。

アディポネクチンと心疾患

低アディポネクチン血症は、急性心筋梗塞や冠動脈疾患

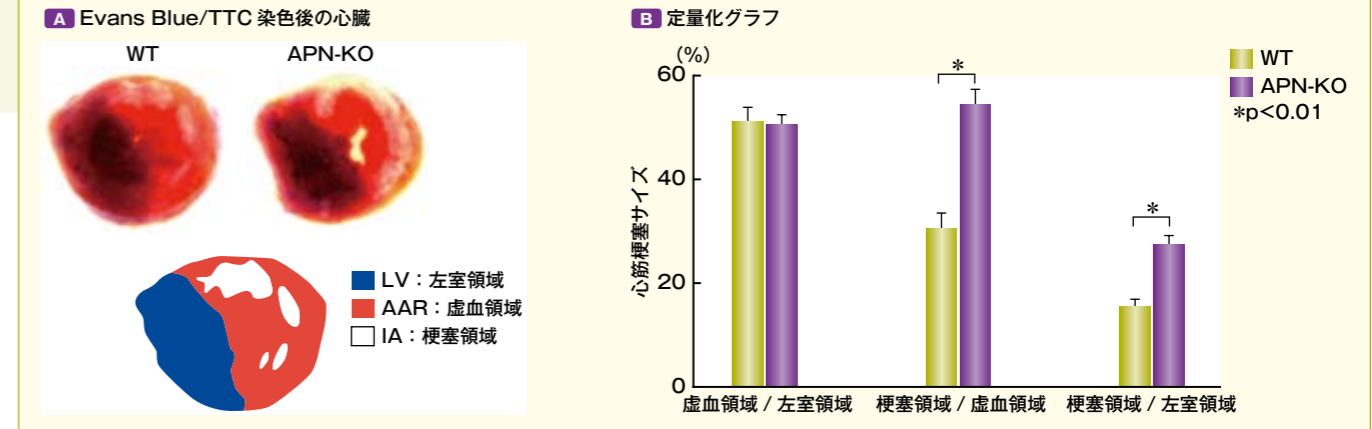


図1 虚血再灌流傷害モデル作成後の心筋梗塞サイズの評価(文献4)
アディポネクチン遺伝子欠損(APN-KO)マウスは野生型(WT)マウスと比較して、梗塞サイズが有為に増大していた。

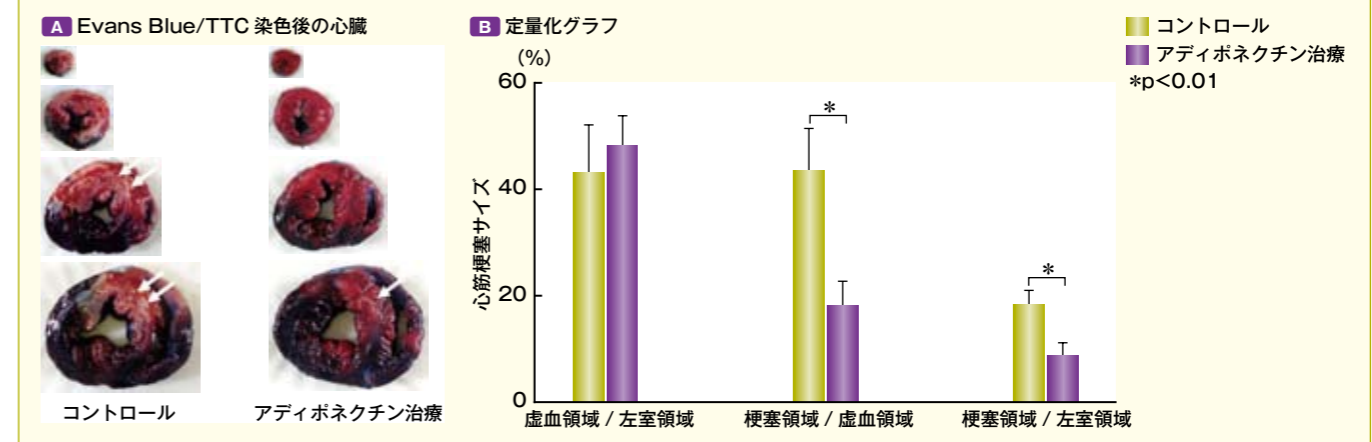


図2 ブタ虚血再灌流傷害モデルにおける心筋梗塞サイズの評価(文献5)
全身麻酔下のミニブタに対してバルーンカテーテルを挿入し45分間左冠動脈血流遮断。その間、ワイヤルーメンを介して、冠動脈より0.03 μ g/gのアディポネクチン蛋白もしくはコントロールとして生食を投与。血流遮断45分後に血流を再開し、24時間後に心臓摘出。矢印の白色部分が心筋梗塞巣。

の発症リスクのひとつとして報告されている³⁾。筆者らは、虚血性心疾患とアディポネクチンの関連を検討した。虚血性心疾患のモデルとして冠動脈に虚血再灌流傷害を持つマウスを作成し、心筋梗塞サイズの評価を行ったところ、アディポネクチン遺伝子欠損(APN-KO)マウスは、野生型(WT)マウスと比較して、心筋梗塞サイズが有為に増大していた(図1)⁴⁾。APN-KOマウスにアデノウイルスベクターを用いてアディポネクチンを補充すると、梗塞サイズの縮小効果が認められた。リコンビナントアディポネクチン蛋白の少量単回投与でも、WTマウスにおいて心筋梗塞縮小に有効であることが示された⁴⁾。これらのメカニズムは、アディポネクチンの虚血心筋におけるAMPKを介した抗アポトーシス作用と、COX-2を介したTNF- α 産生抑制による抗炎症作用に基づくものであった⁴⁾。

筆者らは、心筋梗塞に対するアディポネクチン治療の可能性を検討するため、大動物(ブタ)を用いた前臨床実験を試みた。ブタに虚血再灌流傷害を施し、リコンビナントアディポネクチン蛋白の冠動脈内投与を行ったところ、冠動脈内へのアディポネクチン蛋白の投与により、約42%の心筋梗塞縮小効果を認めた(図2)⁵⁾。また、心筋梗塞発症患者を対象に心臓核医学検査を用いて臨床研究を行ったところ、心筋梗塞発症時のアディポネクチン濃度高値群では、経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI)後の梗塞サイズの縮小率や心機能回復が良好であった(図3)⁶⁾。多施設共同前向き研究(Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome; JAPAN-ACS)の解析結果においても、冠動脈形成術後に測定したアディポネクチ