

アディポサイトカインと血管病変

木原 進士

要 旨：糖尿病性大血管障害の急増には、肥満、とくに内臓脂肪の過剰蓄積が関与している。内臓脂肪組織の過剰蓄積が血管病につながる機序が、脂肪組織が分泌するアディポサイトカインの異常である。アディポサイトカインには内臓脂肪蓄積に伴って増加する多くの炎症惹起性因子と、唯一減少するアディポネクチンがある。アディポネクチンと炎症性分子は拮抗する作用を有し、その破綻が動脈硬化の進展につながると考えられる。 (J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 549-554)

Key words: atherosclerosis, obesity, inflammation, adipocytokine, adiponectin

はじめに

わが国において冠動脈疾患や脳梗塞に代表される血管病の増加が大きな問題となっておりメタボリックシンドロームの病態が注目されている。糖尿病における高血糖は炎症性サイトカインの分泌を促進し、血管内皮細胞における接着分子を増加させて白血球を集積させ、血栓促進状態となる。そして血管閉塞による低酸素状態は血管新生因子の分泌につながる。このような病態発症機序は、細小血管障害に対しては当てはまるが、大血管障害に対しては部分的にしか当てはまらない。疫学的研究から、肥満や脂質異常症などが高血糖と独立した動脈硬化のリスクとなること、高血糖に対する治療が細小血管障害は予防できるが大血管障害は必ずしも十分に予防できないことも、両者の発症機序の違いを裏付けるものであると考えられる。さらに、メタボリックシンドロームにおいて複数合併する糖代謝異常・血圧上昇・脂質代謝異常は比較的軽症である場合も多く、糖・血圧・脂質では十分に説明がつかない。われわれは、動脈硬化発症の基盤となる病態として内臓脂肪症候群の疾患概念を提唱し、その病態の分子機構を明らかにするためヒト脂肪組織発現遺伝子の解析を行った。そして、脂肪組織がさまざまな生理活性ペプチド(アディポサイトカイン)を分泌する臓器であることを明らかにし、動脈硬化を抑制するア

ディポサイトカインであるアディポネクチンを発見した¹⁾。本稿では、血管病変発症機序をアディポサイトカインの観点から概説する。

アディポサイトカインとは

脂肪細胞特異的に産生されるレプチンやアディポネクチンのみならず、脂肪細胞特異的ではないが肥満症や内臓脂肪過剰蓄積状態において過剰産生される Tumor necrosis factor(TNF)- α , Interleukin(IL)-6 レジスチン, Monocyte chemotactic protein(MCP)-1, C-reactive protein(CRP), Plasminogen activator inhibitor type1(PAI-1), さらに比較的最近発見された Visceral Adipose Tissue-derived Serine Protease Inhibitor(Vaspin), ケマリシ, Secreted frizzled-related protein 5(Sfrp5)などを包括する概念である。

炎症・血栓性アディポサイトカイン

(1)脂肪組織リモデリング

ヒトにおいて肥満度と脂肪組織のマクロファージ数が正相関することが報告され²⁾、脂肪組織マクロファージの由来はマクロファージ欠損マウスに骨髓移植を行った研究から骨髓由来であると報告されている³⁾。この現象は動脈硬化巣における血管リモデリングと非常によく似ている。脂肪組織へのマクロファージ集積が肥満症において認められるため、アディポサイトカインにはマクロ

ファージ関連液性因子が多く含まれる。TNF- α と MCP-1 は脂肪細胞とマクロファージから分泌される代表的な炎症性サイトカインであり、IL-6 を含めてさらに多くの炎症性サイトカインを誘導する。レジスチンはマウスでは脂肪細胞から分泌されるがヒトにおいてはマクロファージのみから分泌され、TNF- α とともにヒトにおいてインスリン抵抗性への関与が報告されている⁴⁾。高血糖と炎症性サイトカインの一部は悪循環を形成して血糖のさらなる上昇をまねき、さらに炎症性サイトカインは vascular endothelial growth factor (VEGF) の産生を増加させて網膜症や腎症増悪因子として作用する。大血管障害に関しては、血中の炎症性サイトカインレベルの上昇が血管内皮細胞の単球接着分子発現を増加させ、血管壁へのマクロファージの浸潤に脂質代謝異常が加わってプラークが形成されると考えられる。炎症性サイトカインの由来が、高血糖にさらされた血管か、マクロファージの浸潤した脂肪組織か、肝臓などにおける増幅反応か、あるいはそれらのすべてかについては十分には明らかになっておらず、病態によって異なる可能性が考えられる。動物実験レベルでは、脂肪組織や肝臓での炎症性分子をノックダウンすることでインスリン抵抗性が改善したという報告は多数存在する。関節リウマチ患者を対象とした臨床研究において IL-6 および TNF- α の阻害抗体薬がインスリン抵抗性を改善させたとの報告があること、リウマチ患者の主たる死因が動脈硬化性心血管疾患であることを考え合わせると、由来はどこであれ全身の炎症レベル上昇がインスリン抵抗性や動脈硬化の発症に関与することは明らかである。

(2) 高感度 CRP の意義

糖尿病が慢性炎症性疾患であるとの考え方は、冠動脈疾患の危険因子として注目された高感度 CRP 上昇が糖尿病においても認められることに基づいている。高血糖が炎症性サイトカインを上昇させることに加えて、歯周病、クラミジアやヘリコバクター等の持続性細菌感染が、高感度 CRP 上昇と血管合併症に関与することが報告されている。糖尿病では歯周病の罹患率が高いことが報告されており、炎症の由来として細菌の慢性感染症も重要であると考えられる。CRP の生理的意義は未だ十分には明らかでないが、オプソニンとしての作用を有することが示唆されており、炎症反応の指標として用いられてきた。高感度 CRP とは、CRP(+) 未満の低濃度 CRP を定量的に測定したもので、高感度 CRP は肥満で上昇し減量により低下することも報告されている。われわれは肝臓や

マクロファージで産生されると考えられてきた CRP が脂肪組織においても産生されていることを明らかにした。したがって、高感度 CRP 上昇は持続性の感染症のみならず、脂肪組織機能異常の指標としての意義も有すると考えられる。

(3) 血栓の関与

血栓傾向は、細小血管障害に対しては血管閉塞と低酸素状態からの脆弱な新生血管に至る過程において、大血管障害に対してはプラークの破綻に引き続く動脈の閉塞において重要な意義を持つ。PAI-1 は線溶系においてプラスミノゲンから組織型あるいはウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーターによりプラスミンが生成される過程での重要な調節因子である。すなわち、PAI-1 の増加は線溶系を抑制し血栓傾向に傾くと考えられる。高血糖状態では赤血球変形能の低下と血小板凝集能の亢進に加え凝固線溶系の異常が生じることが知られており、血管局所のマクロファージから分泌される PAI-1 は血管閉塞に重要な因子である。PAI-1 の産生亢進は、炎症性サイトカインにより肝臓において生じることがよく知られているが、内臓脂肪の蓄積に伴って内臓脂肪組織でも肝臓と同程度のレベルまで発現が増加することから⁵⁾、内臓脂肪型肥満で動脈硬化や血栓合併症が多い原因となると考えられる。

抗炎症アディポサイトカイン

(1) アディポネクチンの臨床的意義

アディポネクチンは、男性で約 6 $\mu\text{g/ml}$ を、女性で約 9 $\mu\text{g/ml}$ を中央値として血中に豊富に存在する血漿蛋白である。その血中濃度は日内変動がなく、肥満度や内臓脂肪量と有意な逆相関を示し、減量により増加する。アディポネクチン血中濃度は、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患で低値であり、インスリン感受性や血管内皮障害の指標と相関を示す。さらに、血中アディポネクチンの低下自体が糖尿病、高血圧、冠動脈疾患それぞれの独立した危険因子となることも明らかとなっている。冠動脈疾患に基づく検討から (Fig. 1)、4 $\mu\text{g/ml}$ 未満を「低アディポネクチン血症」とするのが妥当である⁶⁾。遺伝性の低アディポネクチン血症としては 164 番目のアミノ酸がイソロイシンからスレオニンに変異した I164T 変異があり、わが国の冠動脈疾患の約 3% を占める重要な病態である⁷⁾。

(2) アディポネクチン欠損マウスからの病態解析

アディポネクチン I164T 変異のヘテロ症例は高率に冠

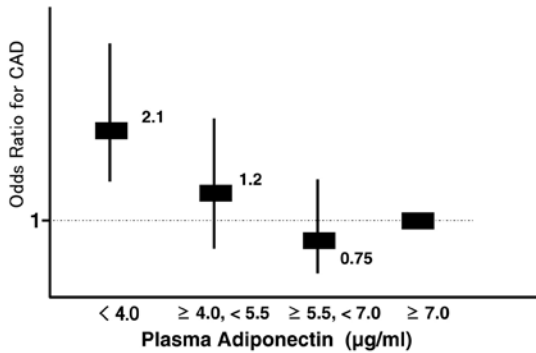


Figure 1 Hypo-adiponectinemia as an independent risk factor for coronary artery disease (CAD).⁶⁾

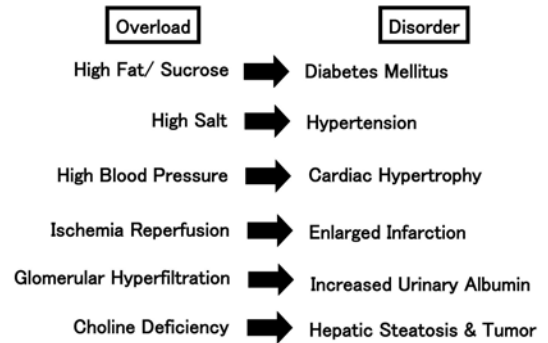


Figure 2 Phenotype of adiponectin knock out mice.

動脈疾患を有するのみならず、肥満と関係なく高頻度にメタボリックシンドロームの表現型を示した。したがって、アディポネクチンの低下自体がメタボリックシンドロームに関連する病態発症の原因となっている可能性が考えられる。アディポネクチン欠損マウスを作成して検討したところ、通常食で飼育している限り明らかな表現型は認められなかった。しかし、**Fig. 2**に示すようなさまざまな負荷をかけることにより、メタボリックシンドロームに関連する多くの病態を発症し、動脈硬化発症の鍵となる分子であると考えられる⁸⁻¹³⁾。

(3) アディポネクチンと TNF- α の拮抗作用

動脈硬化に関する基礎的な研究として、ヒト大動脈血管内皮細胞におけるアディポネクチンと TNF- α の相互作用を検討したところ、ヒトの血中濃度範囲のアディポネクチンは単球の血管内皮細胞への接着を濃度依存性に抑制した¹⁴⁾。また、アディポネクチンはマクロファージからの炎症性サイトカイン分泌のうち、TNF- α 発現のみを特異的に抑制した¹⁵⁾。また、アディポネクチン欠損マウスの脂肪組織において TNF- α の発現は増加しており⁸⁾、脂肪細胞において TNF- α 刺激によりアディポネクチン発現が抑制された。さらに、アディポネクチン欠損マウス冠動脈の虚血再還流実験において、心筋梗塞巣の範囲は対照の野生型マウスに比し有意に大きく、アディポネクチンを補充することで心筋梗塞巣の範囲が減少した。その機序は AMP キナーゼを介した心筋細胞のアポトーシス抑制と、Cox-2 を介した TNF- α 産生抑制に基づくものであった¹¹⁾。高感度 CRP に関しても、アディポネクチンと CRP の間に、血中濃度と脂肪組織 mRNA の逆相関

が認められ¹⁶⁾、アディポネクチンは炎症抑制作用を有すると考えられる。

(4) アディポネクチン結合蛋白の意義

アディポネクチンの多彩な作用機序を明らかにするため結合蛋白解析を行い、血小板由来増殖因子(PDGF)-BB, コラーゲンタイプ I・III・V, カルレチキュリン, シスタチン C などを同定してきた。コラーゲンは、アディポネクチンの傷害血管への集積に関与し、PDGF-BB と結合することで増殖因子活性を抑制することは血管平滑筋細胞の増殖抑制¹⁷⁾と、炎症に引き続いて生じる各臓器での星細胞の活性化抑制に関与すると考えられる。また、アディポネクチンはカルレチキュリンを介して CD91 と複合体を形成し、マクロファージにおいてはアポトーシス細胞除去を促進することで炎症反応を抑制し¹⁸⁾、血管内皮細胞においては **Fig. 3** に示すように PI3 キナーゼ・Akt キナーゼ・シクロオキシゲナーゼ 2 経路を介してプロスタグランジン I_2 産生に関与する¹⁹⁾。プロスタグランジン I_2 受容体欠損マウスがアディポネクチン欠損マウスと同様に食塩感受性高血圧を呈することは、この経路を裏付けるものであると考えられる。シスタチン C は腎機能のマーカーとして用いられてきたが、アディポネクチンと結合してアディポネクチンの血中からのクリアランスを低下させ、アディポネクチンの血管内皮細胞における単球接着分子発現抑制作用を阻害する(**Fig. 4**)ことが明らかとなった²⁰⁾。このことは腎機能低下状態でアディポネクチン血中濃度が増加することと、アディポネクチンが増加するにもかかわらず動脈硬化が進行することを一部説明し得るものと考えられる。

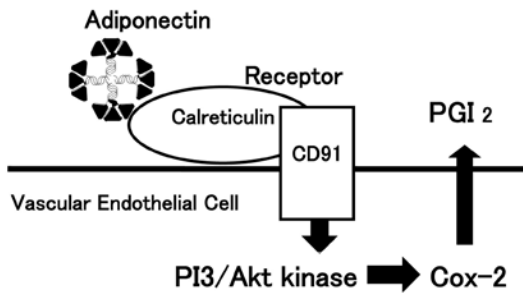


Figure 3 Calreticulin and CD91-mediated adiponectin signal pathway in vascular endothelial cells.

TNF- α -stimulated ICAM-1 mRNA level

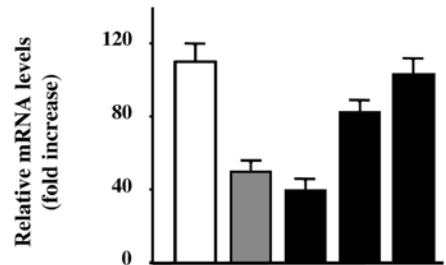


Figure 4 Cystatin C impaired anti-atherogenic effect of adiponectin.²⁰⁾

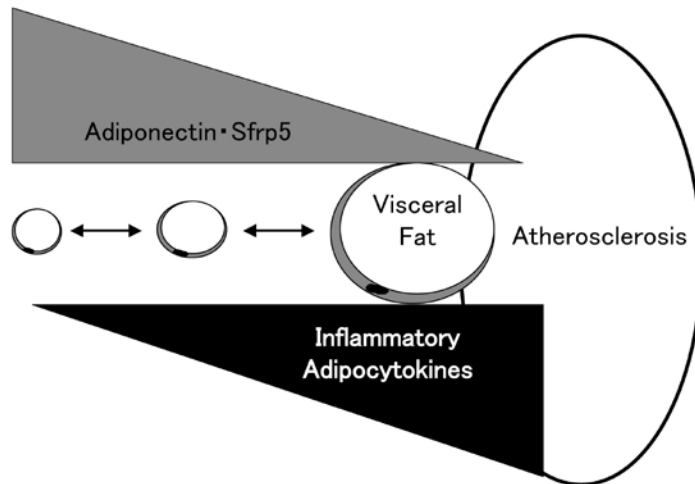


Figure 5 Mechanism of diabetic macroangiopathy in subjects with visceral fat accumulation.

(5) Sfrp5 の意義

最近の報告で Sfrp5 が肥満に伴う代謝異常に対して防御的に作用する新たなアディポサイトカインであることが報告された²¹⁾。Sfrp5 は Wnt シグナルを阻害する Sfrp ファミリーメンバーであり、脂肪組織での JNK の活性化を低下させ、炎症性変化を抑制することにより肥満に伴う代謝異常を改善する。Sfrp5 はアディポネクチンに次ぐ第二の抗炎症アディポサイトカインであると考えられる。

おわりに

内臓脂肪蓄積を伴う 2 型糖尿病は、一般臨床検査に

現れない炎症性アディポサイトカインの増加とアディポネクチンの低下という異常を有しており、高度に動脈硬化惹起性となっていると考えられる。したがって、既知の危険因子は比較的軽症であっても、アディポサイトカイン分泌異常の基となる内臓脂肪蓄積例は大血管障害予防の観点から注意が必要である(**Fig. 5**)。アディポネクチンは、その血中濃度測定がアディポサイトカイン異常に基づく血管病のリスクを全体として捉える良い指標となると考えられるとともに、糖尿病における血管病治療のターゲット分子となることが期待される。

文 献

- 1) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S et al: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 29–33.
- 2) Curat CA, Miranville A, Sengenès C et al: From blood monocyte to adipose tissue-resident macrophages. *Diabetes*, 2004, **53**: 1285–1292.
- 3) Charriere G, Cousin B, Arnaud E et al: Preadipocyte conversion to macrophage. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 9850–9855.
- 4) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF et al: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 2409–2415.
- 5) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M et al: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Med*, 1996, **2**: 800–802.
- 6) Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 85–89.
- 7) Ohashi K, Ouchi N, Kihara S et al: Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43**: 1195–1200.
- 8) Maeda N, Shimomura I, Kishida K et al: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*, 2002, **8**: 731–737.
- 9) Ohashi K, Kihara S, Ouchi N et al: Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*, 2006, **47**: 1108–1116.
- 10) Shibata R, Ouchi N, Ito M et al: Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*, 2004, **10**: 1384–1389.
- 11) Shibata R, Sato K, Pimentel DR et al: Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*, 2005, **11**: 1096–1103.
- 12) Ohashi K, Iwatani H, Kihara S et al: Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**: 1910–1917.
- 13) Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S et al: Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J Hepatol*, 2007, **47**: 556–564.
- 14) Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999, **100**: 2473–2476.
- 15) Yokota T, Oritani K, Takahashi I et al: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000, **96**: 1723–1732.
- 16) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T et al: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003, **107**: 671–674.
- 17) Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002, **105**: 2893–2898.
- 18) Takemura Y, Ouchi N, Shibata R et al: Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest*, 2007, **117**: 375–386.
- 19) Ohashi K, Ouchi N, Sato K et al: Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. *Mol Cell Biol*, 2009, **29**: 3487–3499.
- 20) Komura N, Kihara S, Sonoda M et al: Increment and Impairment of Adiponectin in Renal Failure. *Cardiovasc Res*, 2010, **86**: 471–477.
- 21) Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K et al: Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*, 2010, **329**: 454–457.

Role of Adipocytokines in Vascular Diseases

Shinji Kihara

Department of Biomedical Informatics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

Key words: atherosclerosis, obesity, inflammation, adipocytokine, adiponectin

The rapid increase of diabetic macroangiopathy is due partly to the increase of obesity, especially excess intraabdominal visceral fat accumulation. The mechanism of excess visceral fat-induced vascular disease is the dysregulated production of adipose-derived bioactive secretory molecules: adipocytokines. Adipocytokines are composed of proinflammatory molecules increased in excess visceral fat, and adiponectin exceptionally decreased in excess visceral fat. Adiponectin generally antagonizes proinflammatory adipocytokines that also act as atherogenic factors. Reduced levels of adiponectin is one possible explanation of the accelerated macrovascular disease in diabetes mellitus of obesity.

(J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 549–554)