

Vascular Street



「循環器領域の最新治療 新たなターゲットを求めて」



福岡大学医学部第二内科
主任教授

米国内科学会上級会員(FACP)
米国心臓病学会上級会員(FACC)
日本内科学会認定内科専門医
循環器専門医

医学博士
朔 啓二郎

出席者(発言順)

朔 啓二郎 福岡大学医学部第二内科主任教授
三浦伸一郎 福岡大学病院循環器科講師
市来俊弘氏 九州大学大学院医学研究科循環器内科学助手
佐田政隆氏 東京大学大学院医学研究科先端臨床医学開発講座助教授

朔 循環器分野では、新たな分子や細胞を標的とした最新治療を目指して様々な基礎・臨床研究が行われている。そこで、今回、この研究分野でご活躍されている東京大学大学院医学研究科の佐田政隆先生と九州大学大学院医学研究科循環器内科学の市来俊弘先生をお迎えし、それぞれ「動脈硬化の進展と破綻に関する新知見・血中前駆細胞と外膜血管新生」と「アンジオテンシンII(Ang II)受容体の発現とシグナルトランスダクション」についてお話を伺った。

三浦 まず、アンジオテンシンII受容体によるシグナルトランスダクションについての最近の知見を市来先生にお願い致します。

Ang IIはAng II型受容体を介し インターロイキン-6(IL-6) 産生を促進する



市来 俊弘氏

市来 Ang IIは、Ang II型(AT1)受容体を介して細胞内にシグナルを伝達しますが、新たにIL-6産生を促進することが分かりました。また、Schiefferらは、動脈硬化巣においてAng IIとIL-6の発現部位が一致してい



会場風景

ることからこのシグナルが動脈硬化進展に重要である可能性をIn vivoにおいて示しています。さらに、私たちは、Ang IIがIL-6のプロモーター活性を上昇させ、その活性はcAMP responsive element binding protein (CREB) 抗体にて抑制されるため、CREが関与していることを見ました。このAng IIによるCREBの活性化は、epidermal growth factor (EGF) 受容体をtransactivationして、その下流のp38MAPKやERKの活性化を介していることがわかりました。

佐田 Ang IIのAT1受容体を介した作用はどれもEGF受容体のtransactivationを介して働いているのでしょうか。市来 Ang IIによるERKやp38MAPKはEGF受容体のtransactivationを介しているようですが、すべてのシグナルをそれでは説明できないと思います。
三浦 もう少しCREBの働きについてお話しいただけますか。

CREBは、転写因子で細胞の増殖や分化の過程において重要な役割を果たす

市来 CREBは、転写因子で細胞の増殖や分化などの過程において重要な役割を果たします。このCREBは、AngⅡによる平滑筋細胞の肥大を抑制し、CREBのドミナントネガティブ体を使用するとBCL-2を阻害し、アポトーシスを誘導しました。また、ラット頸動脈バルーン擦過モデルにおいてこのドミナントネガティブ体は内膜、平滑筋の増殖を抑制していました（図1）。

図1. ドミナントネガティブCREBの導入は新生内膜形成を抑制した。

対照群

ドミナントネガティブ
CREB導入群

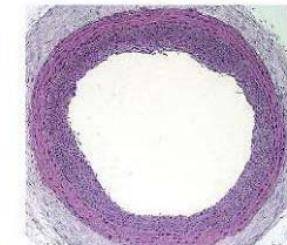


図 1



三浦伸一郎氏

三浦 CREBという転写因子は、細胞の生存に深く関わっているようです。先生は、最近、甲状腺ホルモンに興味を持っておられるようですが、次にそれについてお話ををお願いします。

市来 2000年、ロッテルダム研究において甲状腺機能低下が高齢女性において動脈硬化や心筋梗塞の独立した危険因子であることが発表されました。そのころ、私たちは甲状腺ホルモンによりAT1受容体の発現が減少していることを見つめました。そこで、先ほどのCREBとの関連性を見たところ、甲状腺ホルモンによりAT1受容体の発現が減少し、EGF受容体の阻害作用を介してCREBの働きが抑制されていました。また、甲状腺ホルモンは、直接的にもCREBの作用を阻害して

いました。さらに、ラット頸動脈バルーン傷害モデルにおいて甲状腺ホルモン投与により新生内膜の増殖が抑制されていました（図2）。

朔 CREBを標的とした将来の治療戦略はどうでしょうか。

図2. ラットの頸動脈バルーン傷害モデルにおいて、甲状腺ホルモン投与により新生内膜の形成が抑制された

対照群



甲状腺ホルモン投与群

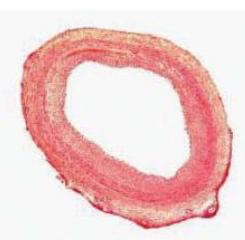


図 2

市来 CREBは、記憶に関与するといわれており、神経系の領域では研究の標的となっています。しかし、血管での研究はあまり進んでいないのが現状です。また、海外ではCREBを阻害する薬剤などが開発されてきているようです。

三浦 今後、CREBは、ますます循環器領域において新たな治療標的分子となることが期待されます。それでは、次に、佐田先生に動脈硬化の進展と破綻に関する新知見についてお話を伺いたいと思います。

動脈硬化層ではプラークの進展と構成細胞のタンオーバーの起こっている

佐田 急性心筋梗塞患者の半数以上は、50%以下の軽度狭窄病変から急に発症しています。内腔の狭窄が無くても動脈硬化は進行しているわけです。破綻したプラークは、被膜が薄く、平滑筋細胞・コラーゲンが減少、アポトーシス、外膜からの血管新生、マクロファージの浸潤が著明であることなどの特徴があります。また、動脈硬

化層では、骨髓由来の平滑筋様細胞や内皮様細胞の増殖が観察されました。骨髓由来細胞は、マトリックスメタロプロテアーゼ-9などを発現し、plaquesの不安定化に関与している可能性があり、さらに、外膜からの血管新生が促進され、構成細胞のタンオーバーの起こり、plaquesの進展と深く関わっていること分かりました(図3)。

ことがわかっています。

朔 どの種類のスタチンが効果的なのでしょうか。

佐田 フルバスタチンのような脂溶性のスタチンが良いと思いますが、水溶性だからといって多面的効果がないというわけではありません。

三浦 どの様な病態がplaquesの不安定化を来すのでしょうか。

図3. plaquesの進展と構成細胞のタンオーバー

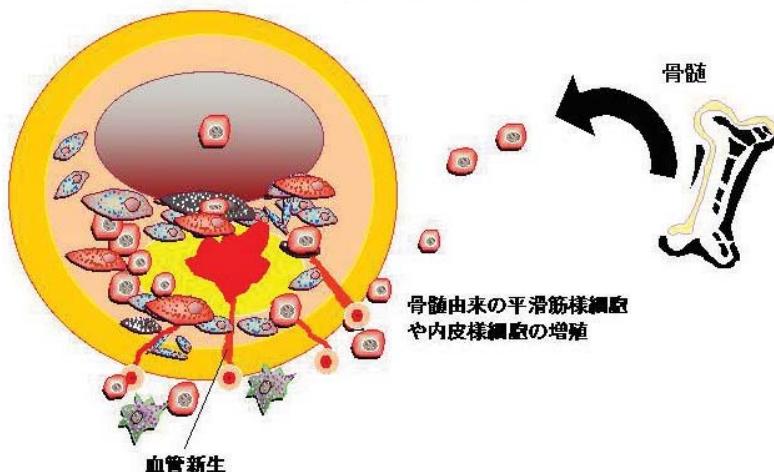


図 3

朔 構成細胞のタンオーバーが起こっていることは大変興味深いことです。

三浦 治療として外膜からの血管新生抑制療法などは可能でしょうか。

外膜血管新生抑制による動脈硬化抑制法



佐田 アンジオスタチンによる血管新生阻害は、炎症細胞の減少と中膜由来平滑筋細胞が増加し、plaquesは安定化します。スタチンでも外膜血管新生を抑制することが報告されています。私たちは、フルバスタチンが平滑筋様細胞への分化を抑制していることを観察していますし、スタチンはplaquesの安定化に寄与する

**plaquesの不安定化には
レニンアンジオテンシン系、
酸化ストレスや
プロスタノイドが重要**

佐田 高血圧、高脂血症、糖尿病という病態がレニンアンジオテンシン系の活性化、酸化ストレスの増加やプロスタノイドを介して、plaquesの不安定化をもたらします。また、私たちは、AT1受容体ノックアウトマウスにおいて動脈硬化が減少しており、plaquesが安定化していることを見つけました。さらに、心臓移植後にAT1受容体拮抗薬ARBのバルサルタンを投与すると動脈硬化が抑制されることを報告しています。

朔 ARBの種類によって効果に違いがあるのでしょうか。

佐田 ARBにはインバースアゴニストの有無などの違いがありますが、ARBによる降圧効果やどの臓器のAT1

受容体の作用を阻害する必要があるのかなどが重要と思ひます。

三浦 ARBによる治療がますます重要となります。次に、今後、前駆細胞を使用した動脈硬化性心血管疾患の新たな治療法についてはどうでしょうか。

血中前駆細胞を標的とした 血管病治療と次世代薬剤溶出性 ステント(DES)の必要性

佐田 冠動脈患者において、幹細胞の冠動脈内動注により心機能は改善するが再狭窄は進展させたという報告があります。DESであるシロリムスステントは、中膜由来平滑筋細胞の細胞周期を停止させ内膜増殖を抑制するといわれていますが、私たちは、シロリムスが平滑筋様前駆細胞の分化・増殖の抑制を抑制すること、しかし、単

核球の内皮様細胞への分化も抑制し、再内皮化を遅延させることを見いたしました（図4）。このことは臨床的に非常に問題となるところです。次世代DESは、平滑筋様前駆細胞の分化・増殖の抑制し、再内皮化を促進させるステントの開発が必要と思われます。

朔 再内皮化を促進させることに前駆細胞による治療はよいのでしょうか。

佐田 どのような前駆細胞を使用するか、どこまで分化させるかなど問題はありますが、今後、有用な治療法となると思われます。



朔 啓二郎 氏

図4. Sirolimusは内膜増殖を抑制するが再内皮化も遅延させる

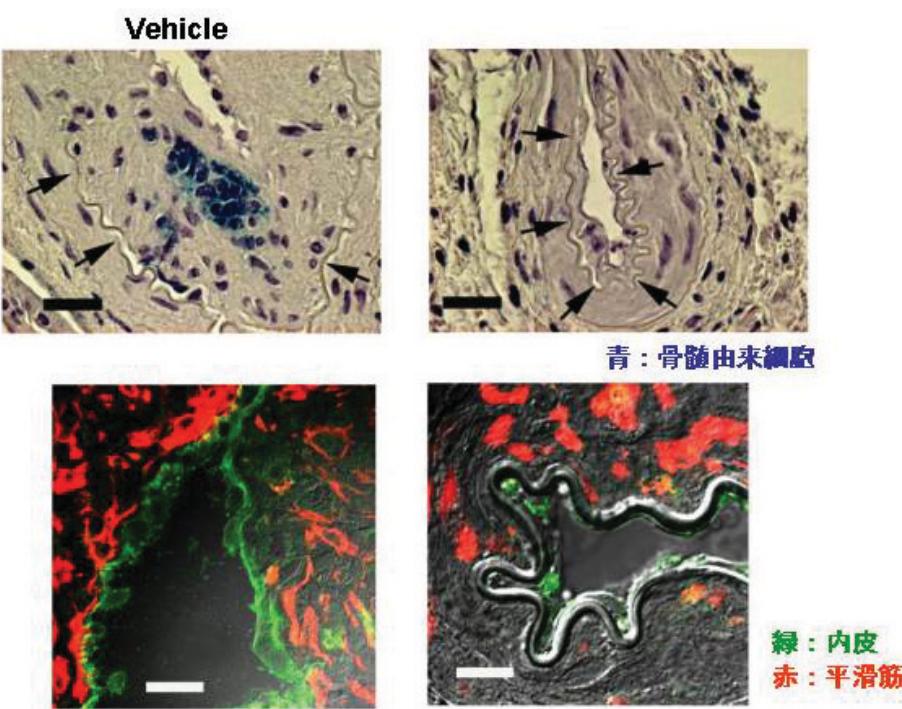


図 4