

Vascular Street

特集

「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
医学博士
朔 啓二郎氏



福岡大学病院循環器科
講師
三浦伸一郎氏



九州大学大学院医学研究科
循環器内科学
助手
市来俊弘氏



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
佐田政隆氏

はじめに

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。福岡大学医学部の会議室で行ったが、会場に入りきれない若手研究者・医学生が集まった。

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 1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

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AngⅡとIL-6の発現部位が一致してい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

市来 AngⅡは、AngⅡ1型(AT1) 受容体を介して細胞内に



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、CREBが関与していることを見いだしました。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、Ang II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。

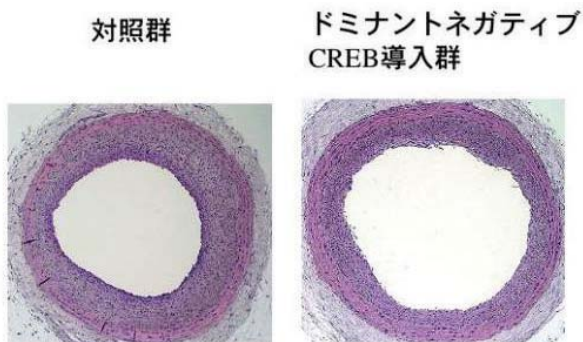


図1



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発見しました。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）。

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

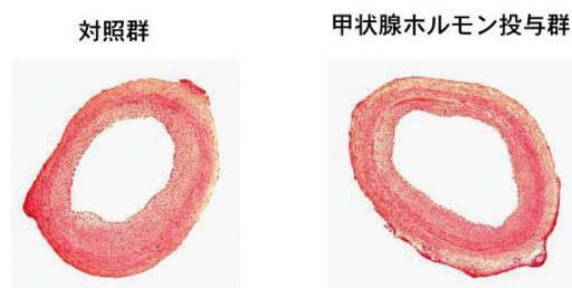


図2

朔 CREBを標的とした将来の治療戦略はどうでしょうか。

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も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見についてお話を伺いたと思います。

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が起きている

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んでいるわけです。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、動脈硬化巣では、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、プラーク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、プラークの進展と深く関わっていること分かりました (図3)。

朔 動脈硬化進展において外膜からの血管新生の増生は以前より報告されていますが、構成細胞のタンオーバーが起きていることは大変興味深いことですね。治療とし

外膜血管新生抑制による動脈硬化抑制法



佐田政隆氏

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、プラークは安定化します。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、スタチンはプラークの安定化に寄与する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。

図3. プラークの進展と構成細胞のタンオーバー

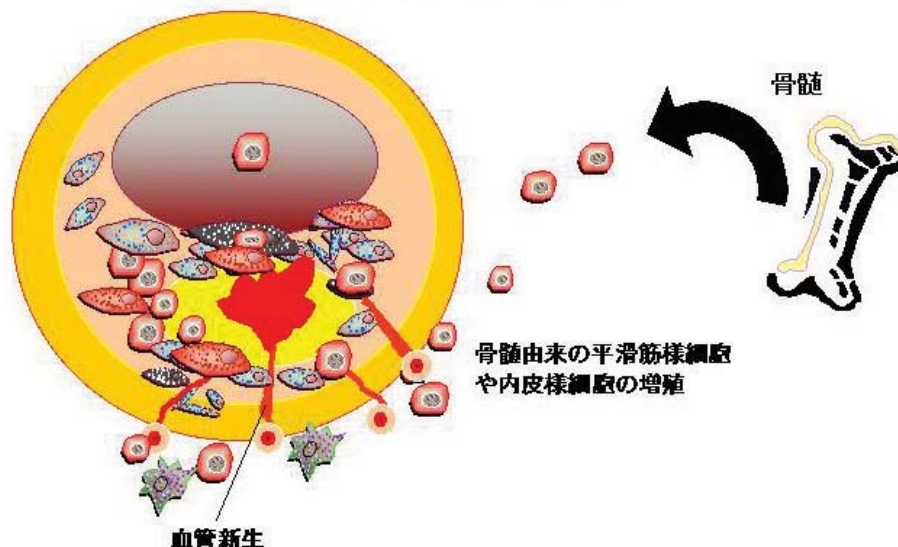


図3

プラークの不安定化には 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

三浦 どの様な病態がプラークの不安定化を来すのでしょうか。当然、LDLコレステロールは血管壁に沈着し血管肥満をおこしますが、きますが、メタボリックシンドロームとの関係はいかがですか。

佐田 高血圧、高脂血症、糖尿病というメタボリックシンドローム基本病態がレニン・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、プ

ラーク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、プラーク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にも様々な作用を有するものが種類によって効果に違いがあるでしょうか。

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います。

三浦 ARBによる治療がますます注目されますね。



会場風景



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

三浦 今後、前駆細胞を使用した動脈硬化性心血管系疾患の新たな治療法についての展望をおまかせ下さい。

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

せることを見いだしました (図4)。このことは臨床的にも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・増殖を抑制し、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おもわれます。

朔 循環器領域における最新治療のターゲットとして、市来先生にはCREB、佐田先生には前駆細胞の分化についてお話をお伺いしました。本日は、どうもありがとうございました。

図4. Sirolimusは内膜増殖を抑制するが再内皮化も遅延させる

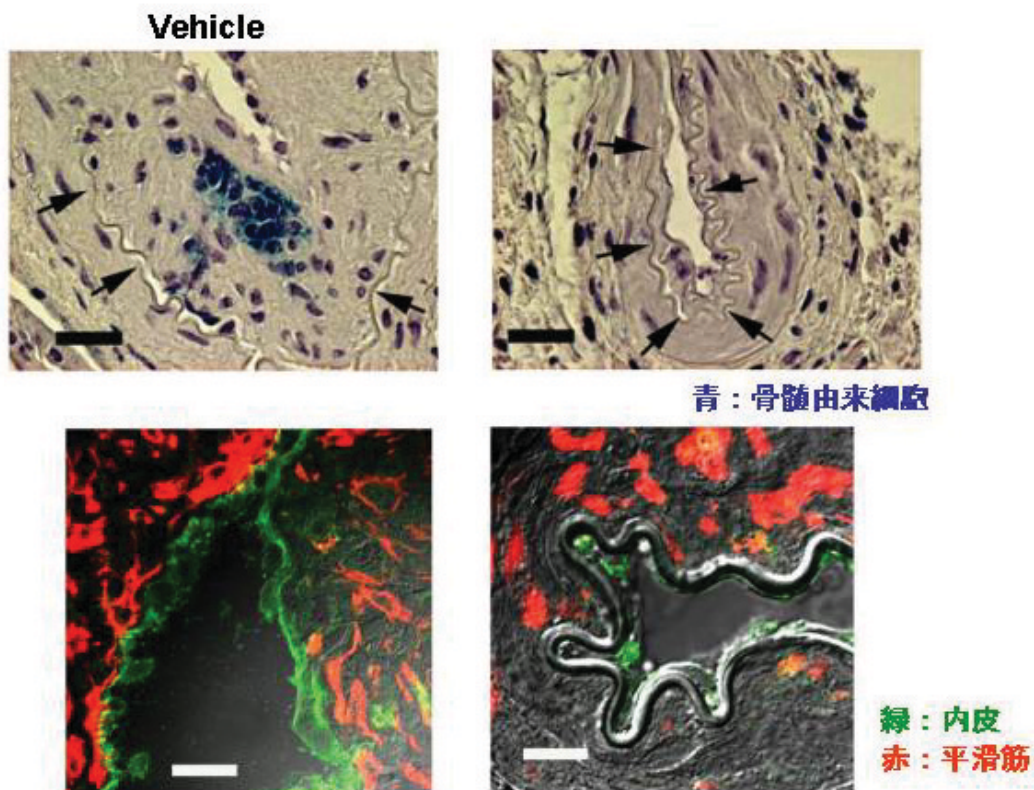


図4

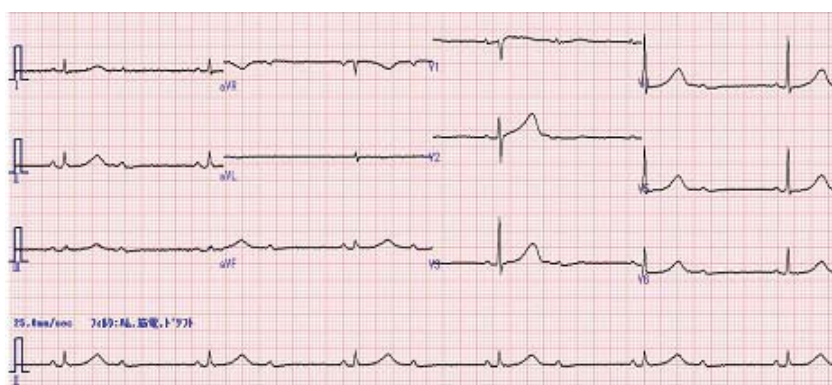


One-point lesson for medical students

【症例】 90歳、女性。

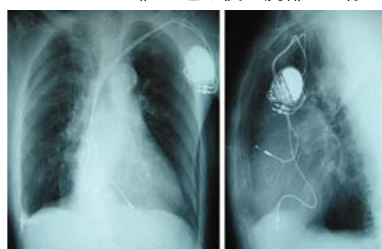
生来健康であった。2006年3月下旬より、家事などの労作で倦怠感が出現するようになったので終日安静にしていることが多くなった。同年4月3日近医受診、BP180/55mmHgの高血圧、及び胸部X線で心拡大、両肺うっ血、右胸水を指摘され、急性心不全の診断にて4月4日当科に紹介受診し、精査・加療目的で入院となった。

Q.当科受診時の心電図、治療は？



【解説】 心電図は、2:1の房室ブロックで、今回の症状はこの徐脈が原因と考えられる。治療は、永久ペースメーカー植え込み術で、左鎖骨下静脈より2本のリードを挿入し、それぞれ右心房、右心室留置し、左前胸部に本体を植え込む。植え込み後の心電図は、P波を感知し、心室をペーシングしている。

ペースメーカー植え込み後の胸部X線



山之内 良雄先生

福岡大学筑紫病院循環器科
日本内科学会認定内科専門医
循環器専門医

電磁波干渉に関する検討委員会協力委員

ペースメーカー植え込み後の心電図

