

- Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119: 1977 - 2016, 2009.
- 6) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S and Tajima N: Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 369: 1431 - 1439. 2007.
- 7) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH and Schmieder RE: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115: 41 - 46, 2003.

5 動脈硬化の基礎研究と治療への応用

山本 卓・丸山 弘樹

新潟大学医歯学総合研究科腎臓学医療センター

風間順一郎

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

成田 一衛

新潟大学医歯学総合研究科内部環境医学講座腎臓膠原病学分野

Mechanisms and Therapeutic Options for Atherosclerosis

Suguru YAMAMOTO and Hiroki MARUYAMA

*Department of Clinical Nephroscience, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Junichiro J KAZAMA

*Blood Purification Center, Niigata University
Medical and Dental Hospital*

Ichiei NARITA

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Science*

Reprint requests to: Suguru YAMAMOTO
Department of Clinical Nephroscience
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓学医療センター
山本 卓

Abstract

Cardiovascular disease is dramatically increased across the entire spectrum of patients with chronic kidney disease. Angiotensin II has a role in renal damage - induced acceleration of atherosclerosis with hypertension in apolipoprotein E deficient (apoe^{-/-}) mice. Losartan, an AII receptor antagonist (ARB), reduces uninephrectomy (UNx) - induced acceleration of atherosclerosis in apoe^{-/-} mice. Losartan also modulates macrophage chemotaxis, cholesterol efflux and inflammation *in vitro*.

We examined if peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) agonist benefits UNx - induced acceleration of atherosclerosis and the possibility of a synergistic interaction with ARB. UNx mice were treated with pioglitazone (a PPAR γ agonist), losartan (an ARB), or both. UNx significantly increased atherosclerosis in proximal aorta which was lessened by pioglitazone and losartan, but especially by the combination which was significantly less than pioglitazone or losartan alone. Assessment of the plaque lesions revealed significantly less necrotic plaque area in the lesion with pioglitazone and losartan treatment. Notably, the macrophage area of combination treatment with pioglitazone and losartan had lesser number of pro - inflammatory M1 phenotype and greater number of alternatively anti - inflammatory M2 phenotype.

Those results suggest that ARB especially together with PPAR γ agonist modulates macrophage functions in renal - injury - induced acceleration of atherosclerotic lesion. Therapeutic interventions for hypertension should be considered to modulate progressive atherosclerosis, especially macrophage function.

Key words: Hypertension, atherosclerosis, chronic kidney disease, angiotensin II receptor antagonist, peroxisome proliferator activated receptor γ agonist, macrophage

はじめに

動脈硬化は心血管系疾患の基盤となる病態であり、そのメカニズムの解明、治療法の開発が急務である。心血管系疾患のリスクファクターは古典的に高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、年齢、性などが挙げられているが、近年、慢性腎臓病(CKD)は心血管系イベントの独立した重要なリスクファクターとして認識されている。すなわち、心血管系イベントあるいは死亡率のリスクは腎機能に逆相関し末期腎不全患者では腎機能正常患者と比較して30-40倍もの発症リスクを示す¹⁾。さらに血液透析(HD)患者に対しスタチンは血中のLDL, HDLレベルを改善したものの、心血管系イベントの抑制に効果を示さなかった²⁾。以上から、CKD患者、特に末期腎不全患者では一般的

スクファクターのほか、疾患固有のメカニズムが関与している可能性が考えられる³⁾。本稿では、降圧薬のアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、あるいはインスリン抵抗性の改善効果のあるperoxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ)アゴニストの動脈硬化病変に及ぼす影響について腎障害を伴った動脈硬化マウスモデルの研究を中心に概説する。

アンギオテンシンII受容体拮抗薬による 動脈硬化抑制効果

動脈硬化マウスモデルとしてアポリポ蛋白質Eノックアウト(apoe^{-/-})マウスは高コレステロール血症を持続させ、動脈硬化を促進する⁴⁾⁵⁾。このマウスモデルにおいてアンギオテンシンIIを持

続皮下注射すると高血圧とともに動脈硬化が促進することが知られている⁵⁾。

この *apoe*^{-/-}マウスに対し片腎摘を行うと、クレアチニンクリアランスでみる腎機能は変化なかったが、大動脈の動脈硬化が増悪した⁴⁾。さらに動脈硬化病変内のマクロファージの浸潤が促進された。この腎障害で増悪するマウス動脈硬化モデルに ARB のロサルタンあるいはカルシウム拮抗薬のヒドララジンを使用して動脈硬化病変に及ぼす効果が検討された⁴⁾。ロサルタンとヒドララジンは片腎摘出マウスの血圧を同程度に低下させたが、クレアチニンクリアランスでみる腎機能の変化を認めなかった。腎障害で増悪した動脈硬化病変はロサルタン使用で改善しており、さらにマクロファージの浸潤も減少し、その効果はヒドララジン使用で認めなかった⁴⁾。以上から、ARB は腎臓病で増悪する動脈硬化病変をマクロファージの浸潤を抑制することにより改善することが示唆された。

この ARB の動脈硬化病変内におけるマクロファージへの作用は *in vitro* の研究でさらに明らかにされている。進行する動脈硬化病変内におけるマクロファージは細胞内の脂質排出 (cholesterol efflux) が増悪するため、細胞内の脂質を蓄積する泡沫細胞になり、高度な炎症反応を呈することが知られている。片腎摘した *apoe*^{-/-}マウスでロサルタンを使用した際に得られた腹腔マクロファージは遊走能が減少し⁴⁾、炎症反応で活性化させる NF κ B が減少していた⁶⁾。同マクロファージにアポリポ蛋白質 AI を添加し、cholesterol efflux を測定したところ、ロサルタン使用マクロファージで改善していた⁶⁾。以上から ARB は腎障害の環境下におけるマクロファージの炎症と脂質代謝異常の改善に作用し、動脈硬化病変内における泡沫細胞化の抑制に有効であると示唆された。

PPAR γ アゴニストとアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の併用による動脈硬化抑制効果

8 週齢で片腎摘を行った *apoe*^{-/-}マウスに PPAR γ アゴニストのピオグリタゾンを使用して

動脈硬化に対する効果について検討した。20 週齢でピオグリタゾンは片腎摘出マウスの血圧およびクレアチニンクリアランスでみる腎機能の変化を認めなかった。Oil red O 染色でみた動脈硬化病変の改善はピオグリタゾン使用でロサルタンと同様の効果を示した。さらにピオグリタゾンとロサルタンの併用でその効果は最も大きく現れた (図 1)。HE 染色でみた動脈硬化病変内における壊死組織 (プラーク) は壊死したマクロファージの集塊と

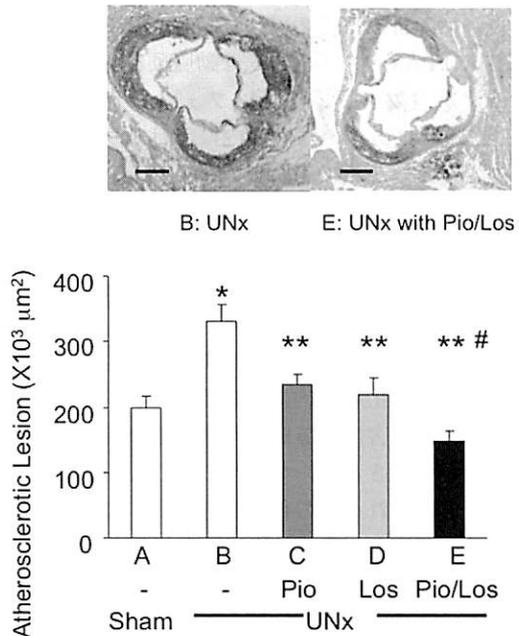


図 1 アポリポ蛋白質 E ノックアウトマウスにおける腎障害による動脈硬化増悪とロサルタン、ピオグリタゾンの改善効果

アポリポ蛋白質 E ノックアウトマウスを 8 週齢で片腎摘 (UNx) を施行し、10 週齢からロサルタン (Los)、ピオグリタゾン (Pio) あるいは両者 (Pio/Los) を使用した。20 週齢で Oil red O 染色にて上行大動脈における動脈硬化病変を定量した。A: Sham: 腎摘および治療なし, B: UNx および治療なし, C: UNx および Pio 治療, D: UNx および Los 治療, E: UNx および Pio/Los 治療。**P* < 0.05 vs A, ***P* < 0.05 vs B, #*P* < 0.05 vs C and E. 画像 (B と E) の基準線は 250 μm を示す。

考えられているが、片腎摘でプラークは増大し、ピオグリタゾンあるいはロサルタンはその増大を抑制した。次に動脈硬化病変内におけるマクロファージのフェノタイプを調べた。マクロファージは炎症反応、組織傷害に作用するM1フェノタイプと抗炎症、組織修復に作用するM2フェノタイプに分けられることが知られている⁷⁾。片腎摘の動脈硬化病変内ではM1フェノタイプCCR7陽性マクロファージの割合が増加したが、ピオグリタゾンとロサルタンはその増加を抑制した。さらに片腎摘はM2フェノタイプYm-1陽性マクロファージの割合を減少したが、ピオグリタゾンとロサルタンの併用はその減少を抑制した。以上からARBとPPAR γ アゴニストは動脈硬化病変内におけるマクロファージをM2フェノタイプ優位とし、動脈硬化あるいは病変内におけるプラークを減少することが示唆された。

PPAR γ リガンドとアンギオテンシンII受容体拮抗薬のマクロファージへの作用

以上の結果はARBとPPAR γ アゴニストがそれぞれ動脈硬化病変内におけるマクロファージに作用して腎障害による動脈硬化の進展を抑制した可能性が示唆された。すなわちARBとPPAR γ アゴニストはそれぞれの作用機序においてマクロファージと反応し、その結果マクロファージの遊走抑制、脂質代謝の改善、抗炎症、そしてM2優位のフェノタイプの変化に関与した。その結果、M2フェノタイプ優位のマクロファージはアポトーシス、壊死が抑制され、プラークの減少そして動脈硬化進展の抑制に作用すると考えられた。

ま と め

高血圧に対する降圧薬使用の目的は適切な血圧コントロールとともに他臓器疾患とりわけ心血管系疾患の治療ならびに予防である。動脈硬化はその基盤となる病態であり、腎臓病などリスクファクターとなる基礎疾患の管理はもちろんのこと、

動脈硬化進展のメカニズム、特にマクロファージの機能改善を考慮した治療法の選択が重要になると思われる。

引用文献

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296 - 1305, 2004.
- 2) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen - Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E and Zannad F: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395 - 1407, 2009.
- 3) Yamamoto S and Kon V: Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18: 181 - 188, 2009.
- 4) Suganuma E, Zuo Y, Ayabe N, Ma J, Babaev VR, Linton MF, Fazio S, Ichikawa I, Fogo AB and Kon V: Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 17: 433 - 441, 2006.
- 5) Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, Fogo A, Swift LL, Linton MF, Fazio S, Ichikawa I and Kon V: Angiotensin II amplifies macrophage - driven atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 2143 - 2148, 2004.
- 6) Zuo Y, Yancey P, Castro I, Khan WN, Motojima M, Ichikawa I, Fogo AB, Linton MF, Fazio S and Kon V: Renal dysfunction potentiates foam cell formation by repressing ABCA1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 1277 - 1282, 2009.
- 7) Mantovani A, Garlanda C and Locati M: Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 1419 - 1423, 2009.