

パーキンソン病関連分子 α シヌクレインの血管内皮における新規機能及び老化による血管内皮機能障害での病態生理的意義の検討

大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
鷹見 洋一

我々はパーキンソン病の原因遺伝子の一つでもある脱ユビキチン化酵素 UCHL1 が血管に内在することを見出し、血管リモデリングの制御分子でもあることを報告した。更に、その標的蛋白の一つである α シヌクレイン (SNCA) が血管内皮に発現、分泌されていることを発見し、ヒト血中にも SNCA が数 nM レベルで存在することを見出した。そこで、一般住民健診 1200 人を対象とした横断研究を行ったところ、血中 SNCA 濃度は加齢に伴い低下し、HOMA 指数及び収縮期血圧がその独立規定因子となり、高血圧やインスリン抵抗性の悪化に伴い低下することが分かった。マウスでも加齢に伴い血中 SNCA 濃度は低下し、SNCA 遺伝子欠損マウス (KO) ではメタボリック症候群の病態 (肥満、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常) を呈することを発見した。これらの先行結果より、老化関連分子としての SNCA が生理活性を有する液性因子または血管内皮に内在する分子として生活習慣病、中でも糖代謝異常と高血圧の病態に関連している可能性が示唆された。そこで、SNCA の糖代謝及び血管内皮機能への関与について基礎的検討を行ったところ以下の結果を得た。

糖代謝 (図 1)

- ①リコンビナント SNCA 添加により脂肪細胞や骨格筋細胞においてインスリンレセプターとは独立して Gab1-PI3K-Akt 経路を介した GLUT-4 によるグルコースの取り込みに関与する。
- ②その上流のレセプターとして G 蛋白共役受容体の一つである LPAR2 を同定した。
- ③脂肪細胞への rSNCA 添加は不飽和脂肪酸であるパルミチン酸による PKC- θ や NF κ B の活性化も抑制し、更にグルコースクランプ法により、高脂肪食を負荷した SNCA KO は野生型に比し、インスリン抵抗性の悪化することが確認できた。

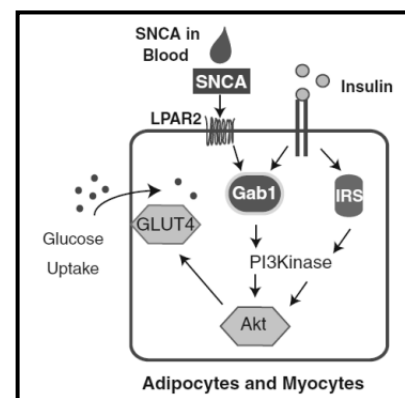


図 1

血管内皮機能

①リコンビナントSNCA添加により Gab1-PI3K-Akt 経路を介する eNOS の活性化を認め、血管内皮での NO 産生の増加及び共培養した血管平滑筋での cGMP 産生を増加させた (図 2)。

②高脂肪食負荷をかけた SNCA KO からの摘出大動脈は アセチルコリンによる弛緩反応の減弱を認め、NO 作用低下に伴う血管内皮機能低下が考えられた。また、高脂肪食負荷をかけた SNCA KO は血圧の上昇を認めたが、L-NAME の飲水投与にて野生型との差が無くなり、血圧についても NO の関与が考えられた。

③SNCA と ApoE のダブル KO ではコントロール (ApoE KO) に比し動脈硬化形成の悪化を認めた。

以上より末梢組織では、SNCA は eNOS 活性化作用や NFκB 抑制作用により血管内皮機能を維持し、代謝機能への作用も相俟って、抗動脈硬化作用があると考えられる。つまり図 3 の如く、加齢に伴う SNCA の低下はメタボリック症候群における複雑な病態のネットワーク形成に関与し、中でも血管内皮障害は、最も重要な予後規定因子である心血管合併症へと繋げる重要な要素と想定される。

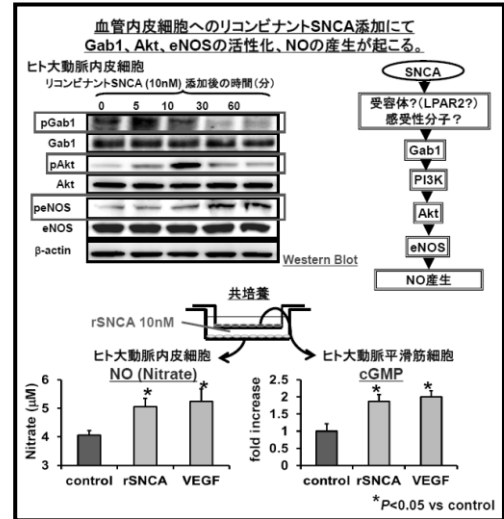


図 2

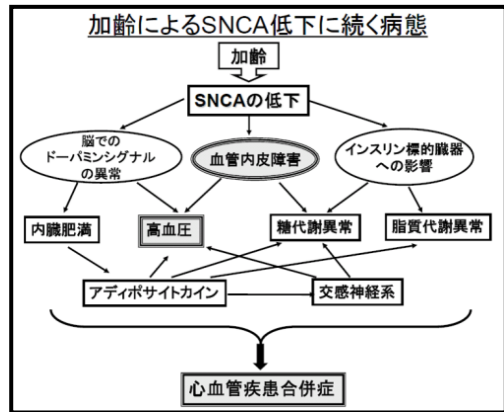


図 3

難治性高安動脈炎に対するトシリズマブを用いた IL-6 阻害療法の有効性と安全性の検討

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
中岡 良和

高安動脈炎は原因不明の自己免疫疾患で、大動脈およびその基幹動脈、冠動脈、肺動脈に生ずる大型血管炎で特定疾患（難病）に指定されており、アジア、特に日本の若年女性に多いと言う疫学的特徴を有する。本疾患の治療の第 1 選択はステロイド治療だが、一時的に寛解に至っても半数以上の症例がステロイド減量過程で再燃する。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用する治療を行うが、その場合でも難治する症例が多く、ステロイド治療抵抗性の難治性高安動脈炎の治療法は未確立であり、その治療法の確立は医学的・社会的な急務だと言える。

Interleukin-6 (IL-6) は代表的な炎症性サイトカインの 1 つで、血清 IL-6 濃度は高安動脈炎で疾患活動性と比例して高くなるのがこれまでに報告されている (*Circulation*; 100, 55, 1999)。トシリズマブ (tocilizumab : TCZ) は IL-6 とその受容体が結合するのを阻害するヒト化モノクローナル抗体で、我が国では関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病に対して保険適応があり、現在の臨床現場で治療に広く使用されており、これらの疾患に対する安全性と有効性は確立されている。

我々は 2008 年から 2012 年春までに合計 4 症例の難治性高安動脈炎患者に対して TCZ を 2 年以上適応外で治療に用いて、TCZ の高安動脈炎に対する有効性を示す結果を得てきた (Nakaoka et al. *Int. Heart J.* 54, 405, 2013)。このパイロットスタディの全症例でプレドニゾロン投与量を 0~4mg/日まで減量することが出来たほか(図 1: 症例 1 の臨床経過)、画像検査においても 4 症例中 2 例において肥厚血管の退縮が観察された(図 2)。何れの症例でも TCZ 治療を開始すると血清 IL-6 濃度は一旦上昇したが、その後、緩徐に 1 年~2 年間で低下して(図 1)、それに呼応する形で治療開始 1-2 年後に肥厚血管の退縮が観察された(図 2)。

上記のパイロットスタディに続いて、我々は 2012 年 5 月より難治性経過をとる高安動脈炎患者を対象とした TCZ の有効性と安全性を検討する臨床試験を開始して、これまで合計 11 症例を登録して治療を行っている。このうち 2 例が TCZ 投与との因果関係を否定しきれない下血の有

害事象が見られたためにこれらの症例では TCZ の投与は中止されたが、それ以外の 9 症例では TCZ 治療が順調に継続されて、ステロイド減量効果がパイロットスタディと同様に観察されている。

高安動脈炎の類縁疾患で欧米人に多いとされる巨細胞性動脈炎に対する TCZ の有効性を検討するロシユ主導の企業治験が、現在欧米で施行されている。高安動脈炎に対しても我々のパイロット試験、臨床試験、海外からの TCZ の高安動脈炎に対する有効性を報告する論文等が近年多数見られていることを背景として、中外製薬主導の企業治験が本年秋から開始されることとなった。我が国の眼科医・高安右人が発見した「高安動脈炎」に対する新規の治療法が、国産初の生物学的製剤である TCZ で確立されれば非常に意義深い。

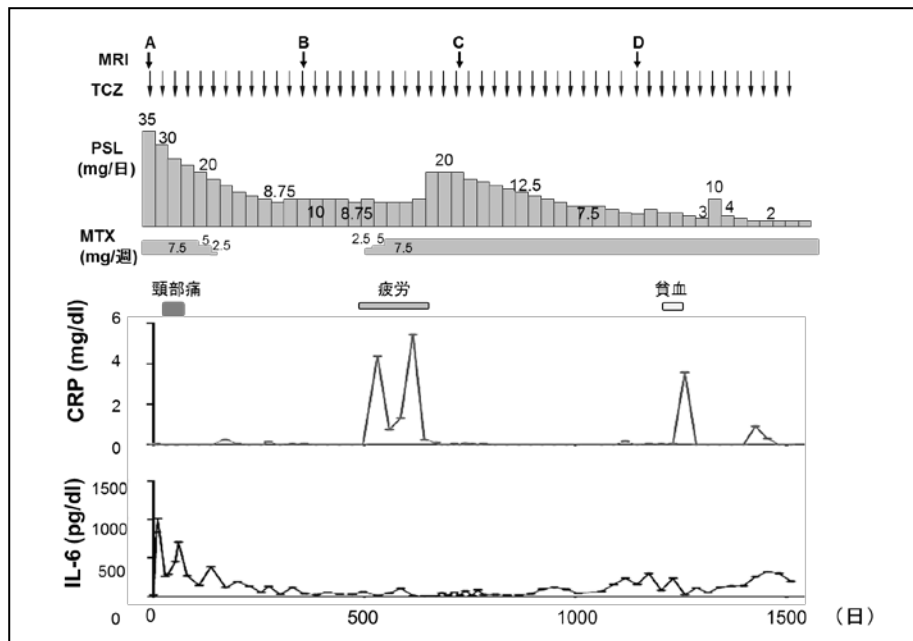


図 1 : 症例 1 の治療経過

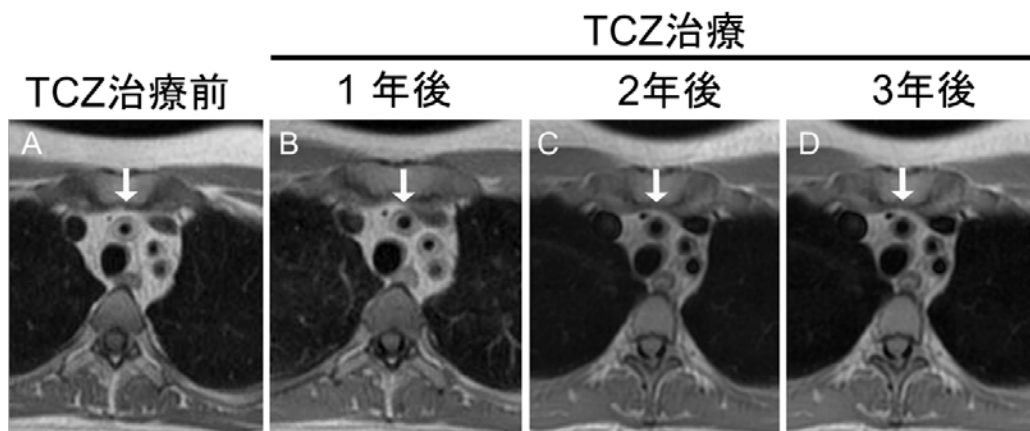


図 2 : 症例 1 の画像検査結果の経過。トシリズマブ (TCZ) を 2 年以上にわたり投与すると、右腕頭動脈の肥厚の退縮が観察された。

軽症糖尿病に対する薬物介入による冠動脈病変進展予防効果:

DIANA (DIAbetes and diffuse coronary Narrowing Analysis)研究より

国立循環器病研究センター 心臓血管内科
安田 聡

背景:

過去の疫学研究では、空腹時血糖が正常である耐糖能異常症例に多くの心血管死亡が認められ、食後 2 時間血糖値が予後に関係していることが報告された。我々も、耐糖能障害症例は、糖尿病類似の冠動脈硬化がすでに発生し、食後 2 時間血糖値が冠動脈硬化性変化に関係していることを報告した。以上の結果から、食後高血糖に対する早期介入が、冠動脈硬化進展予防に有効である可能性が期待される。我々は、軽症糖尿病症例に対し、食後高血糖を改善させる薬物療法(ボグリボース、ナテグリニド)、非薬物療法(食事、運動療法)を開始し、介入 1 年後に冠動脈硬化の進展を比較する DIANA (DIAbetes and diffuse coronary Narrowing Analysis)研究を行った。更に今回 DIANA 研究にエントリーした症例を対象として、7 年以上の長期追跡後に主要心血管イベントが 1 年後糖プロファイルが改善した症例 (responder 群) と non-responder 群とで差異が認められるかを比較検討することにある。

方法:

本研究は、冠動脈疾患を有し 75g ブドウ糖負荷試験により耐糖能障害あるいは糖尿病パターン(HbA1c<6.5%)を呈した症例を対象とした多施設共同非盲検無作為群間比較試験である。薬物療法群(ボグリボース 0.9mg、ナテグリニド 180mg)、非薬物療法群(食事、運動療法)に無作為割り付けを行い、1 年後に、75g ブドウ糖負荷試験、冠動脈造影検査を施行した。冠動脈硬化は、定量的冠動脈造影法により得られる、平均血管径、総病変長、平均病変長の変化を用いて評価した。主要心血管イベントとして 死亡、心筋梗塞 (Q 波および非 Q 波)、血行再建術施行 について調査した。

結果:

登録された 302 症例(男/女 261 例/41 例、平均年齢 65±10 歳)中、耐糖能異常 173 例、糖尿病 129 例、平均 HbA1c 5.5%であった。非薬物群 101 例、ボグリボース群 100 例、ナテグリニド

群 101 例に割り付け、各群 90%以上の症例で 1 年後の冠動脈造影を行った。1 年間の介入により、体重、食後血糖値ならびにインスリン値、LDL コレステロール値等の改善を認め、3 群間で同等であった。薬物治療群の冠動脈硬化指標は、非薬物群と比較して有意差は認められなかった。一方、割り付けられた治療に関わらず、1 年後に糖代謝改善を認めた症例では、冠動脈硬化の進行が有意に小さかった (図 1)。平均観察期間 7.1 年間の追跡結果では、1 年後糖代謝改善群 (responder) と非改善群 (non-responder) との間に、主要心血管イベント回避曲線の差異は認められなかった (図 2)。

結論:

軽症糖尿病症例に対する食後高血糖を標的とした薬物治療の抗動脈硬化作用は、非薬物群と同等であったが、いずれの治療であっても、1 年後に糖代謝が改善した症例では、有意に冠動脈硬化の進行が抑制されていた。一方、1 年後糖代謝改善の長期的な臨床的効果に関しては、更なる検討が必要であると思われた。

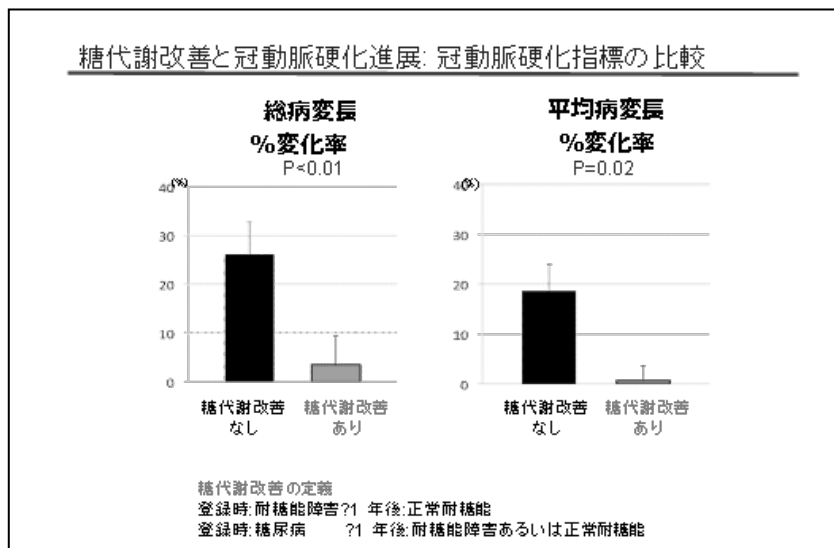


図 1

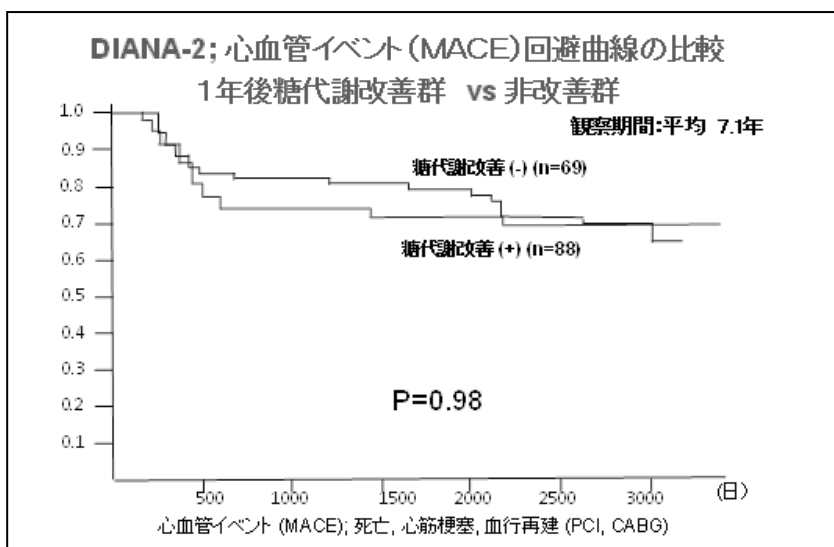


図 2