

〈虚血性心疾患のマーカー〉

## 循環器疾患の炎症マーカー (高感度CRPとアディポネクチン)

宮本 恵宏

### High sensitivity C-reactive protein and adiponectin as inflammatory markers in cardiovascular diseases

Yoshihiro Miyamoto

**Summary** Cardiovascular diseases are associated with chronic inflammation. Previous prospective studies indicate that a chronic low-grade inflammation is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, and an elevated highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level is a risk factor for coronary artery disease (CAD). The hs-CRP is a well-known systemic marker for inflammation. Adiponectin is an adipocyte-derived hormone with anti-diabetic and anti-inflammatory actions. Here, I demonstrate that hs-CRP and adiponectin might be expecting markers as a surrogate marker for cardiovascular disease with the clinical importance of preventing cardiovascular events and their mortality.

**Key words:** C-reactive protein, Adiponectin, Inflammatory markers, Cardiovascular diseases

#### I. はじめに

動脈硬化の病巣部には、マクロファージ、Tリンパ球、免疫複合体、補体が検出され、同時に、血管構成細胞に免疫応答に関わる種々の形質が発現することが明らかとなっている。すなわち、動脈硬化の進展を血管組織の単なる代謝異常または内皮障害や平滑筋細胞の増殖とする概念から、さらに個体の積極的な免疫応答つまり炎症が展開されているという考えでとらえるに至っている。また、免疫学的な研究の展開で

もマクロファージの機能には少なくとも2種類存在することが知られている。LPSやIFN- $\gamma$ による古典的活性化(M1)とIL-4やIL-13による選択的活性化(M2)があるなどマクロファージの活性化の多様性が議論されている。

本稿ではそのような動脈硬化と炎症とのかかわりのなかで、C反応性タンパク質やアディポネクチンという物質がどのような役割をしているのかということについてこれまでの知見をもとに概説したい。

国立循環器病センター 代謝内科  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

Department of Atherosclerosis and Diabetes,  
National Cardiovascular Center,  
5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

## II. 高感度CRP

### 1. CRPの構造と生理活性

C反応性プロテイン (C-reactive protein, CRP) は、1930年に肺炎球菌菌体の細胞膜のC多糖体と沈降反応を起こす蛋白として発見された<sup>1)</sup>。血清アミロイドPと同様に構造的には5つのサブユニットが輪状に結合した5量体 (ペンタマー) 構造を有する pentraxin family に属している (図1)。

CRPは組織障害や炎症により1000倍以上に急増する急性期反応性蛋白質の一つであり、白血球が産生するIL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが肝臓に作用してその産生が増加する。CRPは生体内において炎症の局所に集積していることから、当初はマクロファージや好中球の集積をもたらすための標的となるオプソニン効果を示す可能性が指摘されてきたが、現在ではshear stress時の血小板や好中球の活性化に対してもCRPは抑制的に作用することから動脈硬化と直接関連していると考えられている<sup>2)</sup>。

### 2. CRPと動脈硬化

動脈硬化症は血流障害を引き起こす疾患群であり、心臓では心筋梗塞をきたす。現在、動脈

硬化の病態については多くのことが明らかとなり、発症病理としては動脈硬化の初期病変の段階から進展した時期まで、どのステージからでも重篤な血流障害に至るものとされている。血管内の血流の変化によっては過激なshear stressにより血管内皮細胞機能が障害され、バリア機能が損傷を来すと生理活性物質が直接血管平滑筋に作用して血管を収縮させるとともに内皮下のマトリックスがコラーゲンや組織因子などが血液凝固系を刺激して、それらの相互作用として血管内血栓を生じる。有意狭窄の所見が乏しい冠動脈を有する患者でも心筋梗塞が発症するという事実を裏付ける一つの考え方である。動脈硬化病変では、マクロファージの集積だけでなく、好中球やリンパ球の浸潤がみられ、動脈硬化病変は炎症が強く関与しており、そのために血管壁が破綻しやすくなって血流障害もたらされる可能性が考えられる<sup>3)</sup>。このことを支持するように、動脈硬化性病変を基礎とする疾患群では血中C-反応性蛋白 (CRP) が微量ながら高濃度になる。炎症の起源としてクラミジア・ニューモニエなどの細菌やウイルスなどの単球 (マクロファージ) への寄生と動脈硬化病変での感染の拡大が想定されていたが、酸化ストレスなども炎症マーカーを増量させ、必ずし

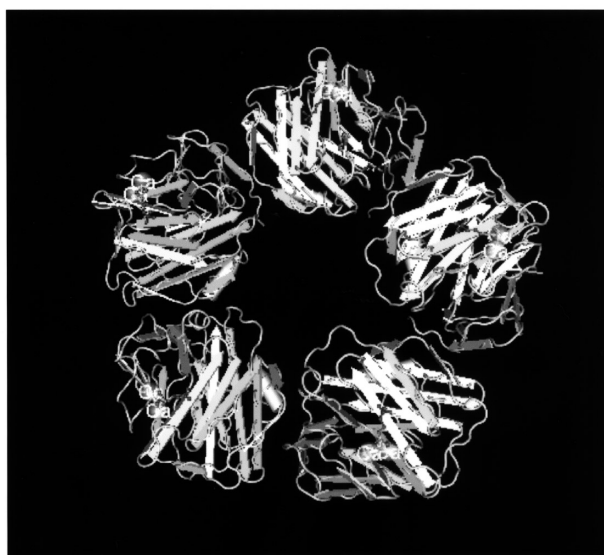


図1 C反応性タンパク質の構造

も感染が関係する必要性はない。このように、動脈硬化症が血管の炎症である可能性が指摘されてから、急性期反応蛋白が注目を浴びることになった。急性冠症候群ではCRPが著増するが、これは悪性腫瘍の場合と同様に組織の融解に反応して増量するサイトカインがCRPの産生を促すためである。現在では、急性心筋梗塞の診断のための検査法の1つとして定着している。冠動脈造影を実施した患者群を病態別に群分けして、冠動脈造影実施前の血中CRP値を比較すると、弁膜疾患や冠動脈に明らかな狭窄性病変のない安静時狭心症患者では健常人と同程度の値を呈する。これに反し、労作性狭心症、不安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者などでは、従来の基準から考えるとほぼ正常であるが、健常人群と比較すると明らかに高値を呈する。このようなCRPの比較的低いレベルが問題なのであり、従来のCRP測定感度を高めた高感度CRPの測定が必要となる。

このようにCRPが血管の動脈硬化を反映して高値になるのであれば、CRP値を心・血管疾患の予知マーカーとすることができると言える。実際、スタチン系薬剤（HMG-CoA還元酵素抑制薬）を

用いた大規模介入試験において、代表的な動脈硬化性疾患である心筋梗塞の二次予防のみならず一次予防にも有効であることが報告されているが、その際に治療により血中CRPが減少することも報告されている<sup>4)</sup>。さらに、コレステロールが基準域にある虚血性心疾患患者においてもスタチンが予後を改善する<sup>5)</sup>こと、さらにはコレステロールが基準域にあるCRP高値（2.0 mg/L）の一次予防患者においてもスタチンが予後を改善する<sup>6)</sup>ことが示され（図2）、CRP値をリスク因子としたスタチン治療が有効である可能性がある。スタチンにはコレステロール低下以外に抗炎症作用や抗酸化作用などの多面的な作用があるとされている。その1つの機序として、酸化ストレスを仲介する低分子G蛋白のRhoやRasがコレステロール合成過程で生成され、これをスタチンが減少させるためであることが考えられている<sup>7)</sup>。

また、アスピリンでも同様のCRP低下作用がある。冠動脈造影所見があり、運動負荷陽性ながら安定している労作性狭心症患者で炎症性サイトカインを測定すると、いずれも上昇しており、冠動脈病変の程度と正の相関関係がある。

### 一次エンドポイント(非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、血行再建術、入院を要する不安定狭心症、心血管疾患関連死)の累積発症率

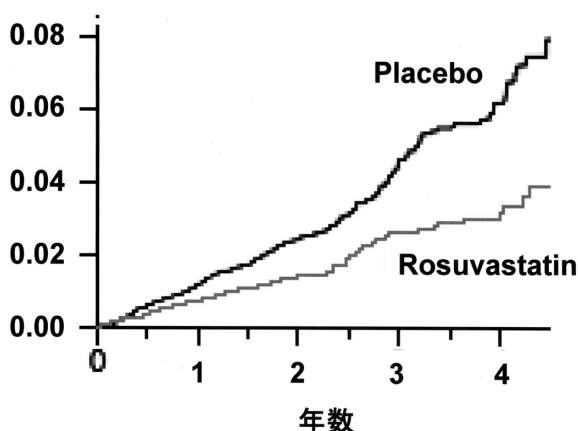


図2 JUPITER研究  
高感度CRP軽度高値（2.0 mg/L以上）の正常コレステロールレベル（LDLコレステロール<130 mg/dl）の健常者を対象にしたロスバスタチンによる心血管イベントの一次予防のRCT 44%のリスク減少が認められた。（ハザード比 0.58、95%、信頼区間、0.46-0.69、 $p<0.00001$ ）  
Ridker, P. M. et al.: N Engl J Med, 359: 2195-207, 2008.より引用

そこで、盲験下でアスピリンとプラセボを投与して効果を比較したところサイトカイン濃度はアスピリンではほぼ半減し、CRP濃度も有意に減少した<sup>8)</sup>。また、Physicians' Health Studyでも、開始時のCRP値が将来の心筋梗塞の予測因子となりうることが示され、その際の判別に適応できるCRP値は2.1 mg/Lであるとしている<sup>9)</sup>。

近年、生活習慣病が集積するメタボリックシ

ンドロームの概念が明確になってきたが、この病態のひとつの指標としてCRPも重要であると考えられる<sup>10)</sup>。肥満、高血圧、喫煙などでCRPは増加し、血管炎の増悪の指標となるとの考えである。このように、冠動脈疾患の危険因子としてさらにCRP値を加えることにより、より正確に冠動脈疾患の発症を占うことができる。

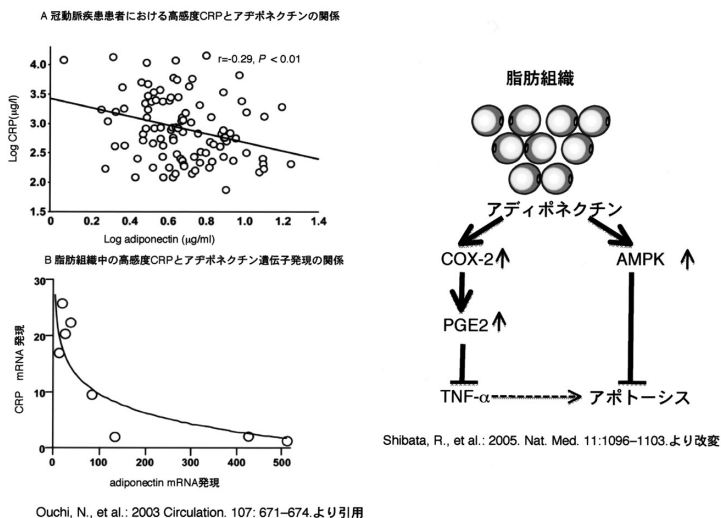


図3 アディポネクチンと炎症

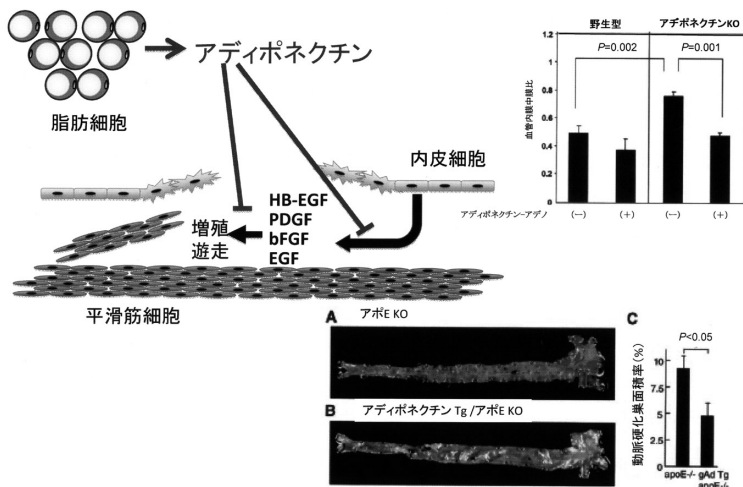


図4 アディポネクチンの抗動脈硬化作用

### Ⅲ. アディポネクチン

#### 1. アディポネクチンの構造と生理活性

アディポネクチンはヒト脂肪組織の遺伝子ライブラリーに高発現し、脂肪組織に特異的に発現する遺伝子apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) から産生される244アミノ酸からなる分泌タンパク質である。アディポネクチンはレプチンやPAI-1、TNF- $\alpha$ といった脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインであるが、他のアディポサイトカインがBMIや脂肪量とせい相関するのに対してアディポネクチンはそれらと逆相関するところが特徴的である<sup>11)</sup>。アディポネクチンの生理作用はアディポネクチン遺伝子欠損マウスやアディポネクチン遺伝子過剰発現マウスを用いた研究で明らかになりつつあり、インスリン抵抗性を改善することが示されている<sup>12, 13, 14)</sup>。

#### 2. アディポネクチンと動脈硬化

さて、ではアディポネクチンと炎症との関係はどうなっているのだろうか？ 最近、低アディポネクチン血症と高CRP血症との関係を示す報告がある (図3)<sup>15, 16)</sup>。また、実験的研究ではアディポネクチンは炎症の中心的な分子であるTNF- $\alpha$ の分泌や作用を抑制するという報告がある<sup>17)</sup>。このようにアディポネクチンと炎症は密接に関連していると考えられ、アディポネクチンの動脈硬化抑制効果<sup>17, 18)</sup> (図4)とも関連していると考えられる。

### Ⅳ. 最後に

古典的な動脈硬化リスク因子としては喫煙などの生活習慣以外に、性差や加齢などの非可変的要因と可変的 (介入可能) 要因として高脂血症 (高コレステロール血症)、高血圧症 (血圧上昇)、糖尿病 (高血糖) があった。しかし、近年の介入研究では正常域までの介入によっても十分な予防効果が得られないこと、介入効果の費用対効果が低いことが明らかとなりつつあり、さらに介入の標的 (代用) マーカーや介入対象を明確にする評価マーカーが求められている。

本稿で取り上げた高感度CRPとアディポネク

チンはその候補として最右翼である。今後さらにそれを確証するためのエビデンスが積み重ねられていくことが期待される。

#### 文献

- 1) Tillett WS, et al.: Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med.*, 52: 561-585, 1930
- 2) Khreiss T, Jozsef L, Filep JG, et al.: Opposing effects of c-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. *Circulation*, 110(17): 2713-2720, 2004
- 3) Libby P, et al.: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105: 1135-1143, 2002
- 4) Ridker PM, Rifai N, Braunwald E, et al.: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*, 98: 839-844, 1998
- 5) Sever PS, Dahlof B, ASCOT investigators, et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361: 1149-1158, 2003
- 6) Ridker PM, et al.: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N. Engl. J. Med.*, 359: 2195-207, 2008
- 7) Danesh FR, et al.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of RhoGTPase/p 21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 8301-8305, 2002
- 8) Ikonomidis I, et al.: Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*, 100: 793-798, 1999
- 9) Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103: 1813-1818, 2001
- 10) Niskanen L, et al.: Inflammation, Abdominal Obesity, and Smoking as Predictors of Hypertension. *Hypertension*, 44: 859-865, 2004
- 11) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(1): 79-83, 1999

- 12) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.*, 7(8): 941-946, 2001
- 13) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.*, 8(7): 731-7, 2002
- 14) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 8(11): 1288-95, 2002
- 15) Ouchi N, et al.: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107: 671-674, 2003
- 16) Krakoff J, et al.: Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*, 26: 1745-1751, 2003
- 17) Shibata R, et al.: Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat. Med.*, 11: 1096-1103, 2005
- 18) Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al.: Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 106(22): 2767-2770, 2002
- 19) Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al.: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.*, 277(40): 37487-3791, 2002