

メタボリックシンドロームにおける血管周囲脂肪の血管抵抗性調節機能の経時的変動

—SHRSP.Z-*Lep^{fla}/IzmDmcr*ラットを用いた検討—

武庫川女子大学薬学部 籠田智美

心血管疾患は日本人の死因の約25%を占めている（厚生省2017年人口動態統計）。最近の約4万人を対象とした米国の前向きコホート研究によると、体脂肪量の多い人は少ない人に比べ、心血管疾患による死亡のハザード比は1.67である。脂肪組織は、単なるエネルギーの貯蔵庫ではなく、種々の生理活性物質を産生・放出し、肥満を基盤とする病態の発症に深く関与することが明らかにされ、メタボリックシンドロームに対する警鐘が始まった。第3の脂肪として異所性脂肪が注目される中、血管周囲脂肪（PVAT）が血管のホメオスタシスに寄与することが明らかにされつつある。PVATの機能の1つに、血管抵抗性調節がある。1991年、正常ラットの胸部大動脈PVATは血管収縮を抑制している¹と初めて報告され、その後、食事性肥満モデル動物の冠動脈PVATは収縮抑制効果が減弱している²、ヒト心臓周囲脂肪組織は冠動脈の攣縮やプラーク形成に関与している³等が報告されている。しかしPVAT血管抵抗性調節機能に関する報告は検討時期を固定した定点観測が多く、病態の進行や程度によるPVATの機能変動を詳細に検討した報告は少ない。

我々はこれまでに、メタボリックシンドロームモデルSHRSP.Z-*Lep^{fla}/IzmDmcr*（SHRSP.ZF）ラット⁴の冠動脈、腸間膜動脈及び胸部大動脈を用いて、血管平滑筋細胞の一酸化窒素（NO）に対する反応性が低下することにより動脈拡張能が減弱すること、アンジオテンシンII type 1（AT1）受容体の活性化を介した慢性的な酸化ストレスに動脈壁が曝されることで機能低下が生じることを見出した^{5,6}。現在、SHRSP.ZFラットを用いて、メタボリックシンドロームにおけるPVATの血管抵抗性調節機能について検討しており、腸間膜動脈におけるPVATの効果は、週齢（おそらく病態の程度や進行度）により変動することを見出している⁷。本報では、その結果をご紹介させていただく。

SHR等疾患モデル共同研究会より、雄性SHRSP.ZFラット及び正常対象WKY/Izmを入手し、10、17、20、23及び30週齢のラット（各週齢10匹）より腸間膜動脈を摘出した。上腸間膜動脈を輪切りにし、血管周囲脂肪を剥離した標本[PVAT(-)]と剥離しない標本[PVAT(+)]を作成した。各標本をフェニレフリンにより収縮させた後、アセチルコリン（内皮細胞NO産生を介する弛緩反応性）またはニトロプルシドナトリウム（平滑筋のNOに対する弛緩反応性）を累積的に添加し、生じる弛緩反応を測定した。収縮期血圧は、血管反応測定日の約1週間前にtail-cuff法により測定した。また、動脈を摘出する際、腹部大動脈より血液及び膀胱内の尿を採取し、既存のキットを用いて血清中の中性脂肪、インスリン、血糖及びチオバルビツール酸反応物質（TBARS）値を、ウロペーパー III®を用いて尿中タンパク量を検出した。

10週齢のSHRSP.ZFラットは、WKYに比べ、体重は優位に重く、ウエスト周囲長-体長比（腹部肥満の指標）の著しい増大、血圧高値、中性脂肪・インスリン・血糖値はいずれも高値であり、メタボリックシンドロームを呈していた⁷。図1に、SHRSP.ZFラットの諸症状の週齢による変化を示した。体重は10週齢より経時的に増加を認め、ウエスト周囲長-体長比は30週齢まで高値を維持⁷していた。収縮期血圧及び中性脂肪値は、10週齢に比べ17週齢で高い値を示し、30週齢まで高値を維

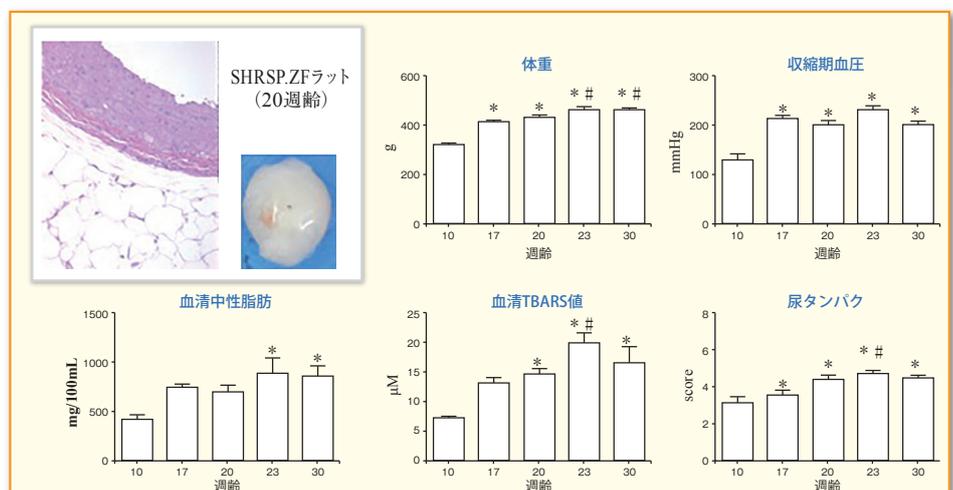


図1. SHRSP.Z-*Lep^{fla}/IzmDmcr* (SHRSP.ZF) ラットにおける腸間膜動脈と周囲脂肪及び各種スコアの経時的変動
組織切片像（HE染色、x100）及び血管周囲脂肪を残した摘出動脈標本（中心に動脈の穴が観察できる）、
TBARS: チオバルビツール酸反応性物質（酸化ストレスの指標）、n=10、*P<0.05, vs. 10週齢、#P<0.05, vs. 17週齢

持していた。酸化ストレスの指標であるTBARS値は、10週齢ではWKYと同程度であった⁷⁾が、加齢とともに上昇し、23週齢で最も高い値を示した。血中インスリン値及び血糖値は、30週齢まで高値を維持していた⁷⁾。尿タンパク値は、23週齢まで徐々に上昇した。

図2に、SHRSP.ZFラット摘出腸間膜動脈におけるニトロプルシドナトリウムに対する弛緩反応の週齢変化を示した。動脈[PVAT剥離標本、PVAT(-)]の弛緩反応性は、10週齢ではWKYと差はなかったが⁷⁾、図2に示すように週齢を追う毎に徐々に減弱した。一方、PVATを剥離しない標本[PVAT(+)]では、10週齢から20週齢までは弛緩反応に変化は見られない(17及び20週齢ではPVATが存在することにより弛緩反応が増大した^{7,8)})が、23週齢以降は弛緩反応の減弱が認められた。アセチルコリンに対する弛緩反応も同様に、17及び20週齢においてPVATの存在下に弛緩反応の増大が観察された^{7,8)}。一方、10、20及び30週齢のWKYではPVATの効果は認められなかった⁷⁾。

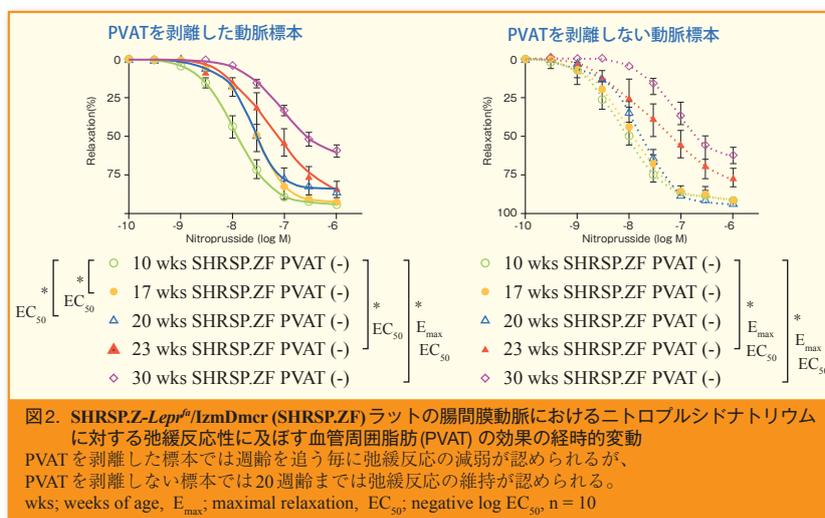


図2. SHRSP.Z-*Lepr^{fa}/AzmDmcr* (SHRSP.ZF)ラットの腸間膜動脈におけるニトロプルシドナトリウムに対する弛緩反応性に及ぼす血管周囲脂肪(PVAT)の効果の経時的変動
PVATを剥離した標本では週齢を追う毎に弛緩反応の減弱が認められるが、PVATを剥離しない標本では20週齢までは弛緩反応の維持が認められる。
wks; weeks of age, E_{max}; maximal relaxation, EC₅₀; negative log EC₅₀; n = 10

以上、メタボリックシンドロームを呈するSHRSP.ZFラットでは、動脈拡張機能が正常に維持されている時点(10週齢)ではPVATの効果は見られないが、弛緩機能の減弱が始まる頃(17及び20週齢)にはそれを補足するようにPVATが動脈拡張反応を増大すること、しかし、酸化ストレスや腎機能障害が悪化する頃(23週齢)にはその代償効果が消失することを見出した。これまでに、New Zealand obeseマウス胸部大動脈PVATの収縮抑制効果やSHR胸部大動脈PVATの弛緩増強効果は加齢に伴い減弱すると報告されている。これらのことから、メタボリックシンドロームでは、週齢を追う毎に(あるいは症状に長期的に曝されることにより)PVATの血管抵抗性調節機能が消失すると考えられる。図3に、メタボリックシンドロームにおけるPVATの血管抵抗性調節機能の減弱機序に関する我々の仮説を示した。SHRSP.ZFラットの動脈では、拡張能低下にAT1受容体の活性化が深く関与している⁶⁾。一方、脂肪組織の炎症は、AT1受容体を抑制的に調節する

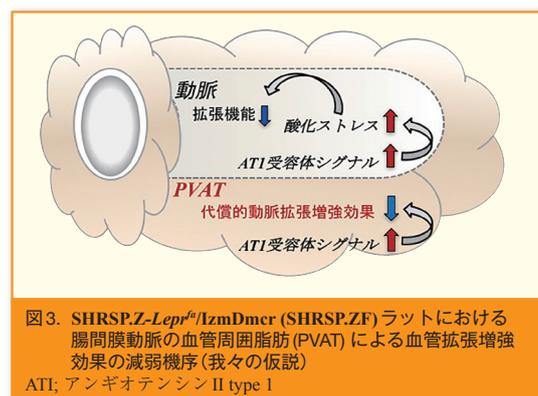


図3. SHRSP.Z-*Lepr^{fa}/AzmDmcr* (SHRSP.ZF)ラットにおける腸間膜動脈の血管周囲脂肪(PVAT)による血管拡張増強効果の減弱機序(我々の仮説)
AT1; アンギオテンシン II type 1

AT1 receptor-associated protein (ATRAP)の発現量と反比例する⁹⁾と最近報告された。興味深いことに、SHRSP.ZFラットでは、PVAT中AT1受容体mRNA量はWKYに比べ高いこと、ATRAP mRNA量は加齢に伴い減少することを見出した⁸⁾。これらのことから、PVATのAT1受容体の活性化が、動脈拡張増強効果の消失に関与するのではないかと考えている。一方、脂肪細胞の褐色化の度合いが血管抵抗性調節機能に関連する¹⁰⁾との報告もある。今後は、SHRSP.ZFラットを用いて、PVATの血管抵抗性調節効果の発現制御の詳細について検討していきたい。

参 考 文 献

- 1) Solitis EE et al. Clin Exp Hypertens. 1991; 13: 277.
- 2) Owen MK et al. Circulation 2013, 128: 9.
- 3) Lian X et al. Curr Hypertens Rep. 2016, 18: 82.
- 4) Hiraoka-Yamamoto J et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004, 31; 107.
- 5) Kagota S et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010; 37: 1035.
- 6) Kagota S et al. Microvasc Res. 2013, 88: 70.
- 7) Kagota S et al. Metab Syndr Relat Disord. 2017, 15: 233.
- 8) Kagota S et al. Int J Mol Sci. in press
- 9) Azushima K et al. J Am Heart Assoc. 2017, 6: e004488.
- 10) Kong LR et al. Front Physiol. 2018, 9: 400.