

総説 (第24回徳島医学会賞受賞論文)

ピオグリタゾン投与による腹部大動脈瘤における抗動脈硬化作用

元木 達夫¹⁾, 黒部 裕嗣¹⁾, 平田 陽一郎²⁾, 菅野 幹雄¹⁾, 吉田 誉¹⁾,
 神原 保¹⁾, 北市 隆¹⁾, 佐田 政隆²⁾, 北川 哲也¹⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官修復医学講座心臓血管外科学分野, ²⁾同循環器内科学分野
 (平成22年5月17日受付)

(平成22年6月1日受理)

はじめに

近年, メタボリックシンドロームと関連した心血管イベントが増加しており, 内臓脂肪の蓄積からインスリン抵抗性を生じ, 動脈硬化の促進につながっていると考えられる。既にARBやスタチンにおいては多面的作用として抗動脈硬化作用が注目されているが, 抗糖尿病薬であるピオグリタゾンにおいても冠動脈プラークの退縮が報告され¹⁾, その多面的作用が注目されている。一方, 動脈硬化の進展に動脈周囲脂肪からのサイトカインや炎症細胞の関与がoutside-in仮説として提唱され²⁾, 冠動脈周囲脂肪の量が冠動脈石灰化プラークと相関している

との報告もなされている³⁾。本研究では, ピオグリタゾンの腹部大動脈瘤に対する抗動脈硬化作用及び動脈周囲脂肪が動脈壁に与える影響について新しい知見を紹介する。

1. 腹部大動脈瘤

大動脈瘤は血管の一部の病的な拡張(正常な大動脈径の1.5倍または3cm以上)と定義され, 高齢化及び生活習慣の欧米化に伴い, 近年増加傾向にある。腹部大動脈瘤では, 破裂による死亡リスクが非常に高く, 一般に5cmを超えると予防的に外科手術が行われる。(図1, 2)一方, 5cm未満の腹部大動脈瘤に対しては経

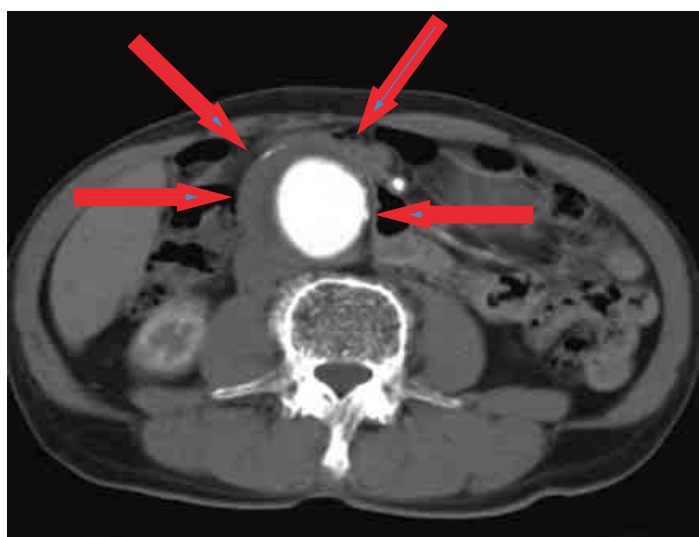


図1. 腹部大動脈瘤 CT

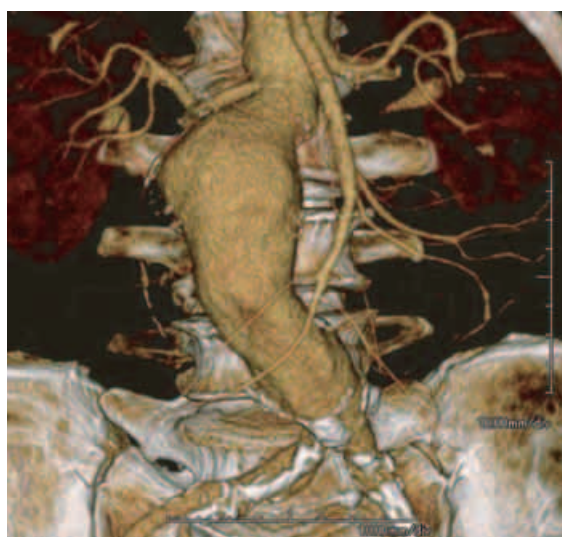


図2. 3D画像

過観察を行うのみで、大動脈瘤径拡大抑制の薬物治療に対するエビデンスは確立されていないのが現状である。

2. ピオグリタゾン

インスリン感受性改善薬であるピオグリタゾンは、最近、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 作動薬としての作用が注目されている。PPAR γ は核内受容体スーパーファミリーに属し、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターとして知られるが、近年、炎症や癌などにも寄与していることが明らかになっている。さらに、PPAR γ はマクロファージにも発現しており、マクロファージは肥満脂肪組織に著明に蓄積しており^{4,5)}、PPAR γ アゴニストの投与により、脂肪組織のマクロファージの減少や炎症性サイトカインの改善が認められると報告されている⁴⁾。

3. マクロファージ免疫組織化学

徳島大学病院倫理委員会の承認を得て、ピオグリタゾン投与群及び非投与群における動脈瘤壁ならびに脂肪組織（皮下脂肪、大網、後腹膜脂肪）を手術（腹部大動脈瘤切除及び人工血管置換術）時に採取した。

免疫組織化学による検討では、動脈瘤壁外膜側において投与群でのマクロファージの減少が認められる傾向にあり（図3, 4）、脂肪組織でも同様の傾向が認められた。

ピオグリタゾン投与によりマクロファージが減少し、炎症の改善にピオグリタゾンが寄与しているものと考えられる。

4. real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)解析

アディポネクチン及び炎症性サイトカインの評価をRT-PCRにより行ない、ピオグリタゾン投与群の後腹膜脂肪及び瘤壁においてアディポネクチンの上昇及び炎症性サイトカインの減少が認められ、ピオグリタゾンの抗炎症作用が示された。

おわりに

高齢化及び生活習慣の欧米化に伴い、今後も大動脈瘤疾患は増え続けると考えられるが、動脈瘤治療は外科治療のみが行われているのが現状である。今後、小さい大動脈瘤の治療に薬物治療という選択肢が望まれる。本研究では、動脈瘤壁外膜と動脈周囲脂肪でのピオグリタゾンの抗炎症作用の可能性が示唆された。動脈周囲脂肪から動脈瘤壁外膜側への vasa vasorum を介する経路での抗炎症性作用が示唆されるが、今後、小さい大動脈瘤の拡大抑制作用の検討が必要と考えられる。

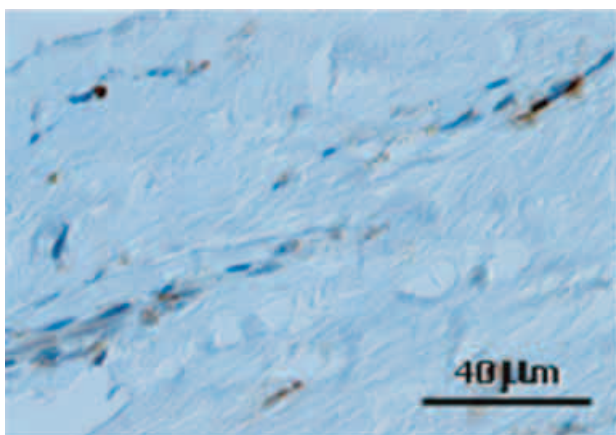


図3. 投与群－瘤壁

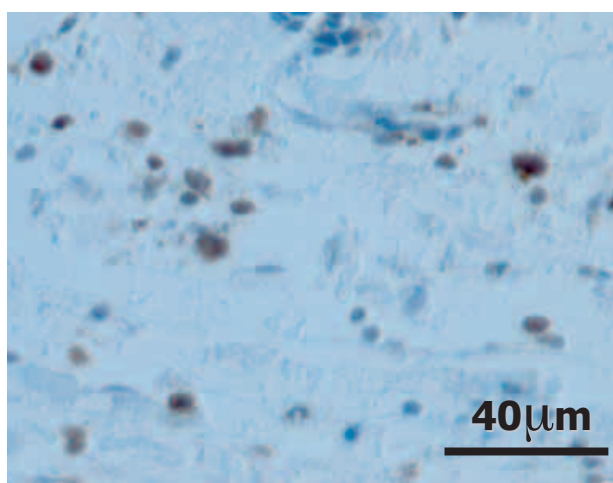


図4. 非投与群－瘤壁

7. 謝辞

本研究を行うにあたり、ご指導、ご助言を頂きました徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学分野の諸先生方並びに同研究室の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Nissen, S., Nicholls, S., Wolski, K., Nesto, R., *et al.*: Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*, 299 : 1561-1573, 2008
- 2) Maiellaro K., Taylor, R.: The role of the adventitia in vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.*, 75(4) : 640-648, 2007
- 3) Ding, J., Kritchevsky, S., Harris, T., Burke, G., *et al.*: The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity*, 16 : 1914-1919, 2008
- 4) Xu, H., Barnes, G., Yang, Q., Tan, G., *et al.*: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 112 : 1821-1830, 2003
- 5) Weisberg, S., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., *et al.*: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 112 : 1796-1808, 2003

Preliminary evaluation of preoperative Pioglitazone administration on abdominal aortic aneurysm

Tatsuo Motoki¹⁾, Hirotsugu Kurobe¹⁾, Yoichiro Hirata²⁾, Atsuko Terahashi¹⁾, Mikio Sugano¹⁾, Homare Yoshida¹⁾, Tamotsu Kanbara¹⁾, Takashi Kitaichi¹⁾, Masataka Sata²⁾, and Tetsuya Kitagawa¹⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, and ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Accumulating evidence suggests that inflammatory cytokines secreted from visceral fat tissues potentially promote atherosclerosis progression. Recent reports suggested that pioglitazone, which is an anti-diabetes drug, reduces expression of tumor necrosis factor (TNF)- α and ameliorates insulin-resistance in diabetic mice. Pioglitazone was also reported to suppress progression of coronary atherosclerosis. The objective of this study is to assess the effect of pioglitazone on inflammatory changes in abdominal aortic aneurysms (AAAs). This study protocol was approved by the medical ethics committee in Tokushima University Hospital. Patients with AAA were randomized into two groups. One was with pioglitazone (Group P). The other was without pioglitazone (Group C). Biopsy specimens were obtained from the abdominal subcutaneous fat, the greater omentum, the retroperitoneal periaortic fat and the aneurysmal wall. Immunohistochemistry of CD68 in those specimens was performed. The number of macrophages in Group P was lower than that in Group C. Expressions of inflammatory cytokines in those specimens were evaluated by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction analysis. Expression of inflammatory cytokines in Group P were reduced, when compared with those in Group C.

Our data may suggest that pioglitazone reduce inflammatory changes in human aortic aneurysm.

Key words : inflammatory cytokines, fat tissues, aneurysmal wall, insulin-resistance