

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

## 主論文の要旨

論文題目            Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation in rats with metabolic syndrome  
 (アトルバスタチンはメタボリックシンドロームラットにおいて、心臓や脂肪組織炎症を減少させる)

氏名                 山田 雄一郎

## 論文内容の要旨

### ① 緒言

メタボリックシンドローム (MetS) は高血圧、糖尿病、脂質異常症を含む症候群であり、内臓肥満と関連している。HMG-CoA 還元酵素阻害薬、いわゆるスタチンは、血清脂質濃度および関連する心血管リスクを低下させるために最も広く使用される薬剤である。さらにスタチンにはコレステロール低下作用に加えて、抗炎症効果を含む多面的な効果を発揮することが知られている。しかし、スタチンの多面的効果は使用する用量または投与期間に依存する可能性が示唆されている。これまでのところ、MetS におけるスタチンの基本病態および臓器障害に及ぼす効果についての知見は少ない。本研究で我々は、MetS モデルである *DahlS.Z-Lepr<sup>fa</sup>/Lepr<sup>fa</sup>* (DS/obese) ラットを用いて、アトルバスタチン (ATV) を2種類の用量で投与し、心臓や脂肪組織における病態や糖脂質代謝に及ぼす効果を検討した。

### ② 対象および方法

雄性 DS/obese ラットに生後8週齢より通常飼料を与え、9週齢より ATV を低用量 (6mg/kg) (ATV-L 群) および高用量 (20mg/kg) (ATV-H 群) の用量で投与した。対照群には vehicle を投与し (MetS 群)、生後13週齢において種々の解析を行った。ヘテロ個体 (*DahlS.Z-Lepr<sup>fa</sup>/Lepr<sup>+</sup>*) 同士の交配で生まれる *DahlS.Z-Lepr<sup>+</sup>/Lepr<sup>+</sup>* (DS/lean) を対照動物として用いた (CONT 群)。

### ③ 結果

#### 1) 生理学および心形態と心機能

体重、摂食量および収縮期血圧は9週齢以降、また心重量、内臓脂肪および皮下脂肪の重量は13週齢にいずれも CONT 群に比し MetS 群で有意な増加がみられたが、ATV 投与による有意な変化は認められなかった。

左室心筋重量、左室相対壁厚および左室駆出率は MetS 群と ATV 投与群の間で差を認めなかった。左室弛緩の時定数 (tau) および左室拡張期スティフネス (左室拡張末期圧/左室拡張末期径) は ATV 投与により用量とは無関係に有意に減少した。

## 2) 糖・脂質代謝

MetS群で認められた耐糖能の低下およびインスリン抵抗性はATV投与により有意に改善した。総コレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリドおよび遊離脂肪酸の血清濃度はATV投与群で用量と無関係に低下した。HDLコレステロールと空腹時血糖値はMetS群とATV投与群の間で差を認めなかった。空腹時血清インスリン濃度、HOMA-IRおよびHOMA-BはATV投与により有意に減少したが、用量による有意な差は認められなかった。

## 3) 心筋細胞肥大、線維化、酸化ストレス、炎症、タンパク発現

左室心筋細胞横断面積はATV投与による有意な変化を認めなかったが、肥大関連遺伝子の発現量はいずれの用量でも有意に抑制された。左室心筋内冠血管周囲および心筋間質の線維化、心筋酸化ストレスおよび炎症はATV投与により用量に非依存的に有意に抑制された。

また、ATVは心筋のAMPKのリン酸化を増加させ、NF-κB p65のリン酸化を用量とは無関係に減少させた。

## 4) 脂肪細胞肥大、炎症、タンパク発現とアディポネクチン

後腹膜脂肪細胞の横断面積はATV-L群では低下傾向を認め、さらにATV-H群では有意に低下した。後腹膜脂肪組織の炎症は、ATV投与により有意に抑制された。

脂肪組織におけるAMPKのリン酸化は心臓と同様のパターンであった。しかし、NF-κB p65のリン酸化はMetS群で減少し、ATV投与群でさらに低下した。また、MetS群の脂肪組織ではp70S6Kのリン酸化は増加し、Aktのリン酸化は減少したが、これらの変化はATV投与によって抑制された。ATV投与により血清アディポネクチン濃度は有意に減少した。脂肪組織のアディポネクチン発現はCONT群に比しMetS群で抑制されたが、ATV投与により有意に増加した。

## ③ 考察

我々はMetSラットに対する2種類の用量のATVの短期投与が左室線維化、拡張障害、心筋酸化ストレスおよび炎症とともに、内臓脂肪細胞肥大および脂肪組織炎症を抑制することを明らかにした。加えて、ATVは心筋および脂肪組織のAMPKのリン酸化（活性化）およびNF-κB p65の脱リン酸化（不活化）を誘導した。さらに、ATVは耐糖能異常およびインスリン抵抗性を改善したが、予想に反して、血中アディポネクチン濃度を低下させた。また、いずれの用量のATVも脂質異常症を同程度に改善した。ATVの心筋および脂肪組織に対する抗炎症効果の一部はAMPK活性の増加とその結果生じるNF-κB活性の低下に起因すると考えられた。ATVはin vitroおよびin vivoにおいてAMPKをリン酸化（活性化）し得るとの報告があること、また、本研究でATVが脂肪組織のアディポネクチン発現を増加させたことより、ATVは心臓および脂肪において直接あるいはアディポネクチン依存性にAMPKを活性化させ、NF-κB活性を抑制することにより炎症を抑制したことが示唆された。

以前の研究報告と一致して、本研究でも本MetSモデルの脂肪組織では脂肪細胞の肥大（および脂肪重量の増加）とともに炎症が惹起されていた。既報や本研究の

結果をまとめると、MetS 群では脂肪細胞の肥大化に伴いアポトーシスを抑制すべく当初は NF- $\kappa$ B 活性が上昇するが、脂肪細胞肥大の限界を越えると NF- $\kappa$ B 活性は低下し、アポトーシスが誘導され炎症が惹起されたと考えられる。また、脂肪組織においても ATV 投与により心臓での効果と同様に NF- $\kappa$ B 活性は抑制され、炎症が改善したと考えられる。つまり、NF- $\kappa$ B は心臓では炎症の指標となりうるが、少なくとも肥満した脂肪組織においては炎症のマーカーにはならないことが示唆される。

本研究において、アディポネクチンの血中濃度と脂肪組織における遺伝子発現の乖離を認めた。既報より、この乖離はアディポネクチン関連受容体 (AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin, calreticulin 等) の発現量と関連する可能性がある。つまり、MetS 群で低下した全身のアディポネクチン関連受容体の発現が ATV 投与により回復する結果、MetS 群ではアディポネクチンの組織での集積・分布が抑制され、一方 ATV 投与群では集積・分布が増加するため、血中濃度と遺伝子発現の乖離が生じた可能性が示唆された。

本研究の結果より、MetS 群はインスリン抵抗性であるためインスリン基礎分泌量は代償的に増加しているが、インスリンの追加分泌能は障害されているため耐糖能異常が存在すると考えられる。ATV 投与によりインスリンの基礎分泌量は減少したが、これはインスリン抵抗性の改善による膵ラ氏島負担の軽減に起因するものと考えられる。インスリン抵抗性の改善の原因として、ATV 投与による肥大化脂肪細胞の減少や内臓脂肪の AMPK の活性化による mTORC1-p70S6K 経路の抑制を介した Akt のリン酸化の増加で示されるインスリンシグナルの改善が考えられた。

#### ④ 結語

本研究において我々は、ATV が DS/obese ラットにおいて左室線維化、拡張障害、心筋酸化ストレスおよび炎症とともに、脂肪細胞肥大と脂肪組織炎症を抑制することを明らかにした。加えて、ATV は血中アディポネクチン濃度の低下にもかかわらずインスリン抵抗性と耐糖能異常を改善した。ATV の心臓および脂肪組織に対する抗炎症効果の一部は AMPK 活性の増加と NF- $\kappa$ B 活性の低下に起因すると考えられた。ヒトの MetS においても ATV を含むスタチンは心臓や脂肪組織の炎症を改善し MetS の基本病態を改善する可能性が期待される。一方、今回用いた 2 種類の用量の ATV は血中コレステロールの同等の中等度の低下作用をもたらしたため、これらの臓器保護効果が脂質低下作用と独立していたか否かの判別は困難であった。ATV の臓器保護効果の詳細な分子メカニズムを解明するためにさらなる研究が必要である。