

一 文 献 紹 介

I

フィブリン由来ペプチド $B\beta_{15-42}$ は虚血再灌流障害から心筋を保護する

Petzelbauer P, Zacharowski PA, Miyazaki Y, et al: The fibrin-derived peptide $B\beta_{15-42}$ protects the myocardium against ischemia-reperfusion injury. *Nat Med* 2005; 11: 298-304.

心筋梗塞が起きた場合、心筋障害を出来る限り小さくするために、閉塞した血管を再度開通させる処置が行われる。組織を壊死させないため再灌流は不可欠ではあるが、再灌流により更なる損傷と炎症発症の原因となることがある。本論文では、フィブリン由来ペプチドである $B\beta_{15-42}$ の新たな抗炎症効果について検討されている。

$B\beta_{15-42}$ は、フィブリン断片 N 末端のジスルフィド knot-II(フィブリン E1 断片の類似物質)と競合して血管内皮カドヘリンと結合するため、白血球が内皮細胞単層を通して移動することができなくなる。ラットでの急性および慢性の心筋虚血再灌流障害モデルにおいて、 $B\beta_{15-42}$ は白血球の浸潤、梗塞サイズ、梗塞後の障害の形成を大幅に減少させた。また、フィブリノーゲン産物が心筋虚血再灌流障害を引き起こすことは、フィブリノーゲンをノックアウトしたマウスにおいても検討されており、ノックアウトマウスにおいては梗塞のサイズは大幅に縮小した。

以上、フィブリン断片、白血球そして血管内皮カドヘリンの相互作用が、心筋障害および再灌流障害の病因に関わっていることが示唆された。生体内で自然に産生されているペプチドである $B\beta_{15-42}$ は、ヒトにおける再灌流障害に対する治療の有力な候補物質になりうることを示唆されている。

要約：生体内で自然に産生されているペプチドである $B\beta_{15-42}$ は、ヒトにおける再灌流障害に対する治療の有力な候補物質になりうる。

高齢者におけるシスタチン C と心血管イベントおよび死亡の危険性

Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al: Cystatin C and the risk of death and cardiovascular

events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-60.

シスタチン C は腎機能を反映する血清から測定できる値であり、年齢、性別、筋肉量に影響を受けないことが明らかとなっている。本論文では、一般社会で生活している高齢者対象のコホートスタディである Cardiovascular Health Study において、心血管イベントおよびその他の原因から死亡率を予測できるものとして、クレアチニンとシスタチン C の比較検討を行った。

クレアチニンおよびシスタチン C は 1992 年あるいは 1993 年にスタディに参加した 4637 名から採取した血清サンプルを用いて測定を行い、2001 年 6 月まで追跡調査を行った。対象者を 5 群に分類した。シスタチン C は高値になるに従い死亡の危険性も上昇することが示された。第 1 群(シスタチン C $\leq 0.89\text{mg/L}$)と比較するとその危険率は、第 2 群 1.08, 第 3 群 1.23, 第 4 群 1.34, 第 5a 群 1.77, 第 5b 群 2.18, 第 5c 群 2.58 であった。クレアチニンで分類した場合その死亡率は、J 型の関係を示した。対象患者を 3 群に分類した場合、シスタチン C $\geq 1.29\text{mg/L}$ 群は、 $\leq 0.99\text{mg/L}$ 群に比べ、心血管系を原因とした死亡の危険率は 2.27 と著しく上昇した。

腎機能を反映し血清から測定可能なシスタチン C は、高齢者においては、クレアチニンに比べ心血管イベントおよび死亡の危険性をより強く予測することができる。

要約：シスタチン C は、高齢者においては、クレアチニンに比べ心血管イベントおよび死亡の危険性をより強く予測することができる。

心臓アンギオテンシン変換酵素 2 におけるアンギオテンシン変換酵素阻害剤およびアンギオテンシン II 受容体阻害剤の効果

Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605-10.

アンギオテンシン変換酵素 2 (ACE2) は、アンギオテンシン II (Ang II) をアンギオテンシン-(1-7)

[Ang-(1-7)]に変換させることにより、心機能および動脈圧を制御することが明らかとなってきた。本論文では、ACE2 遺伝子における ACE 阻害剤の効果を明らかにするため、ACE2 への ACE 阻害剤の影響についての検討を行った。

リシノプリル、ロサルタンおよび両者を 12 日間 Lewis ラットに投与を行い、血圧、心拍数、Ang II および Ang-(1-7) の血漿中と心筋組織中の濃度、心筋 ACE2, neprilysin, Ang II type 1 receptor, mas receptor の mRNA を測定した。

ACE 阻害剤投与群では血漿中 Ang-(1-7) が 1.8 倍増加し、Ang II は減少した。心筋中 ACE2 mRNA は増大したが、活性に変化は認められなかった。ロサルタンは血漿中 Ang-(1-7), Ang II, 心筋中 ACE2 の mRNA および活性をそれぞれ増大させた。併用群においてはリシノプリルと同様の結果であったが、心筋中 ACE2 の mRNA はコントロールと同程度であった。リシノプリルでは認められなかったが、ロサルタン投与群では心筋組織中 Ang II および Ang-(1-7) は増大した。

ACE 阻害の優れた効果は Ang II 生成と Ang-(1-7) 代謝の減少によるものかもしれないが、AT₁ アンタゴニストの抗高血圧作用は、一部分は ACE2 による Ang II の代謝亢進によることが示唆された。

要約：ACE 阻害の優れた効果は Ang II 生成と Ang-(1-7) 代謝の減少の可能性があるが、AT₁ アンタゴニストの抗高血圧作用は、一部分は ACE2 による Ang II の代謝亢進によることが示唆された。

スタチンと結腸直腸がんの危険性

Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al: Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184-92.

スタチンは 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A 還元酵素阻害薬であり、脂質を低下させる作用がある。スタチンは大腸がん細胞の増殖を阻害し、全てではないもののいくつかの臨床試験において結腸直腸がんの危険性を減少させることが示唆されている。本論文では、結腸直腸がんの分子疫学研究を行った。

年齢、性別、診療所、民族でマッチングさせたコントロール群と、北イスラエルで 1998 年から

2004 年の間に結腸直腸がんの診断を受けた患者を対象とした症例対象研究とした。スタチンの使用を確定するためにインタビューを行い、処方歴が調査できる患者の処方を調査し自己報告のスタチン使用と一致しているか確認を行った。

1953 名の結腸直腸がん患者と 2015 名の対照を解析することにより、少なくとも 5 年間スタチンを使用することが、結腸直腸がんの相対危険率の著しい減少と関係した(オッズ比 0.50)。この関係は、アスピリンあるいは非ステロイド性抗炎症薬の使用、身体活動性、高コレステロール血症、結腸直腸がんの家族歴の有無、野菜摂取の程度においても著明であった(オッズ比 0.53)。

スタチンの使用により、結腸直腸がんの危険率は相対的に 47%減少した。絶対的な危険率の減少は低いと思われるため、結腸直腸がんを予防するための総合的な利益に関する更なる調査が必要である。

要約：スタチンの使用により、結腸直腸がんの危険率は相対的に 47%減少した。

(大阪薬科大学臨床薬理学教室 加藤 隆児)

II

安定冠動脈疾患患者におけるアトルバスタチンによる強力な脂質低下

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 1425-35.

背景：急性冠症候群では LDL コレステロールレベルを推奨値以下に下げることが有効であることが示唆されている。本研究では安定した冠動脈疾患患者に対して LDL コレステロールレベルを 100 mg/dL (2.6mmol/L) 以下に下げた際の有効性及び安全性を前向きに評価した。

方法：臨床的に明らかな冠動脈疾患を有し LDL コレステロール値が 130mg/dL (3.4mmol/L) 以下の患者 10,001 名に対して一日 10mg あるいは 80mg のアトルバスタチンのいずれかを無作為に二重盲見法で振り分け投与し、平均 4.9 年のフォローアップを行った。冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、心停止からの蘇生あるいは脳卒中で定