

*Review article***Glycative stress and anti-aging:
8. Glycative stress and arteriosclerotic disease.**

Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (2): 082-085

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

**糖化ストレスとアンチエイジング
8. 糖化ストレスと動脈硬化**

八木雅之、米井嘉一

同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

動脈硬化性疾患 (arteriosclerotic disease) は動脈壁の肥厚、硬化、改築を示す動脈病変の総称であり、粥状硬化 (atherosclerosis)、細小動脈硬化 (arteriolosclerosis)、メンケベルグ型中膜石灰化 (Mönckeberg's medial calcific sclerosis) に分類される。このうち粥状硬化は生活習慣病発症との関係が深く、組織学的にみると血管の内膜にアテローム (atheroma) とよばれる脂質に富む壊死崩壊産物が蓄積し、細胞線維性被膜がその表層を覆った病変である。アテローム形成には LDL (low-density lipoprotein) の酸化や糖化による血管内皮細胞への蓄積が関与する。また糖化した LDL は AGEs 受容体 (receptor for advanced glycation end products; RAGE) との結合による活性酸素の産生、および PKC (protein kinase C) 活性化、MAP キナーゼ (mitogen-activated protein kinase) の活性化を介した炎症性サイトカインや接着因子の発現増強に関与する。アテロームを覆う線維性被膜の亀裂、腫瘍化、出血などは血栓の形成要因となり、急性冠症候群や脳梗塞の原因となる。アテローム周辺の平滑筋細胞や泡沫細胞はアポトーシスが起これば、細胞崩壊により膜様小胞 (membranous vesicle) が細胞外マトリックスに放出され、ヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite) を生成する。ここにミネラル化 (mineralization) が起これば組織に無定形な石灰が沈着する。血管の石灰化は動脈の機能低下を起し、脈圧増大、心臓負荷、末梢循環の不全を招くと共に粥状硬化の不安定化にも関係する。

KEY WORDS: 糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs)、アテローム、石灰化

1. はじめに：動脈硬化の定義

動脈硬化性疾患 (arteriosclerotic disease) とは、主として心血管疾患と脳血管疾患を指しているが、末梢動脈硬化性疾患を含めた multiple vessel disease として認識されている。このため、動脈硬化には多くの危険因子が発症に関与しており、包括的に管理することが予防に重要であるとされる^{1,2)}。

動脈硬化は動脈壁の肥厚、硬化、改築を示す動脈病変の総称であり、粥状硬化 (atherosclerosis)、細小動脈硬化 (arteriolosclerosis)、メンケベルグ型中膜石灰化 (Mönckeberg's medial calcific sclerosis) に分類される。

このうち粥状硬化は生活習慣病の発症に最も関係が深い動脈硬化病変であり、比較的大きな弾性型動脈に発生する。粥状硬化は組織学的にみると血管の内膜にアテローム (atheroma) とよばれる脂質に富む壊死崩壊産物が蓄積し、細胞線維性被膜がその表層を覆った病変である (Fig.1)³⁾。粥状硬化は世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) により「主として内膜に起こる変化で脂質、酸性ムコ多糖類、血液由来の物質、線維および石灰化物などの集積した病変」と定義されている。

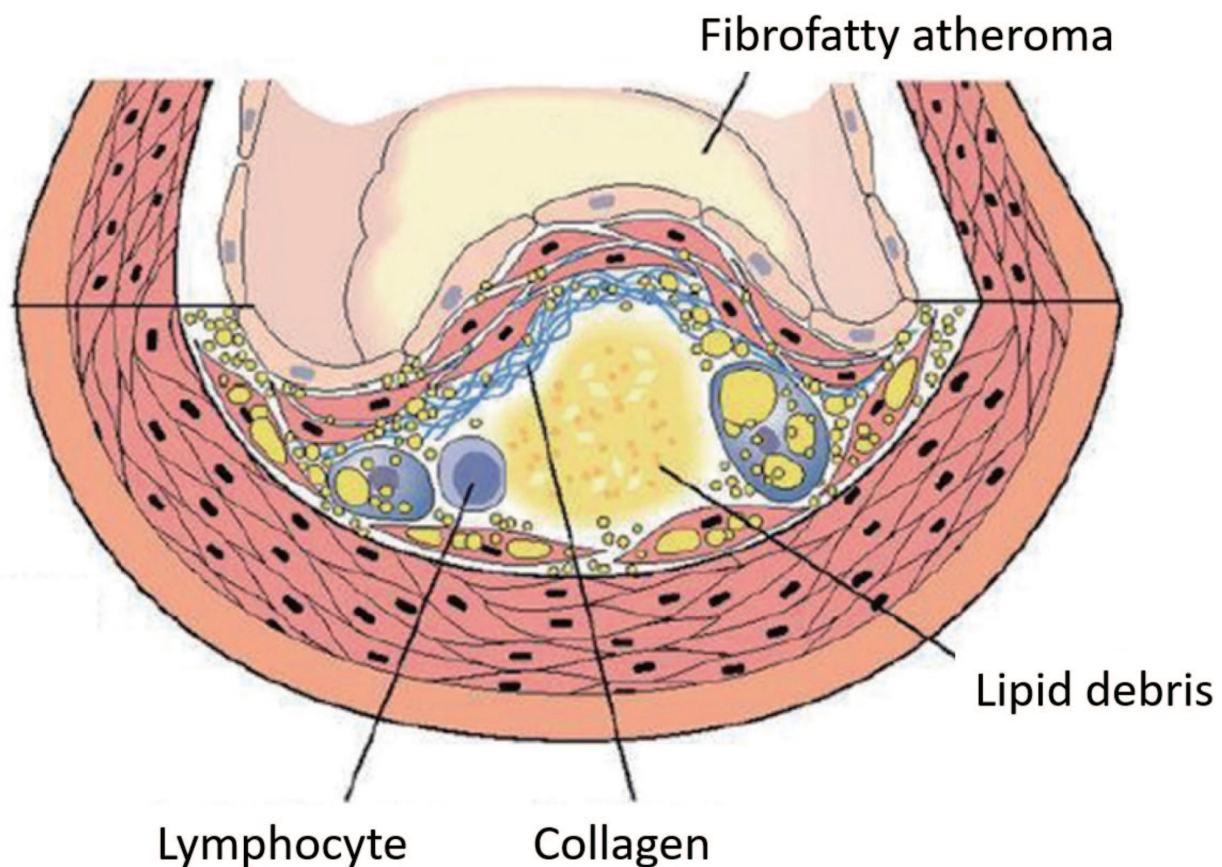


Fig. 1. Structures of the atherosclerosis.

The figure is adapted and modified from Reference 3.

2. 粥状硬化と AGEs

粥状硬化の進行にともなうアテローム形成には複数の機序が関与する。粥状硬化の初期病変は脂肪線条 (fatty streak) とよばれる。脂肪線条では細胞線維性に肥厚した血管の内膜に血液由来の脂質が沈着し、ここにマクロファージ由来の泡沫細胞の集積と T リンパ球の浸潤が起こる⁴⁾。この病変は血管から内皮細胞を通過したリポ蛋白、特にアポ蛋白 B (apolipoprotein B ; ApoB) 1 分子と、コレステロール、リン脂質、中性脂肪などの脂質から構成される低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein ; LDL) が細胞外基質やプロテオグリカン (proteoglycan) と結合して内膜に蓄積することによって起こる。LDL は糖化すると LDL 受容体 (LDL-R) に認識されず内皮細胞に蓄積する。糖化 LDL は、さらに AGE (advanced glycation end product) 化すると内皮細胞、平滑筋細胞などの血管細胞で発現した AGEs 受容体 (receptor for advanced glycation end products ; RAGE) と結合し、活性酸素の

産生、PKC (protein kinase C) 活性化、MAP キナーゼ (mitogen-activated protein kinase: MAPK) の活性化を介して炎症性サイトカインや接着因子の発現を増強させる。この結果、内皮細胞では平滑筋細胞の遊走・増殖、細胞の異常、酸化ストレスの亢進が起こる。酸化ストレスにより生成した活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) は、血管壁細胞だけでなく糖化 LDL も酸化する。糖化 LDL は酸化すると脂質ヒドロペルオキシド (lipid hydroperoxide) を生成し、さらに二次生成物であるマロンジアルデヒド (malondialdehyde ; MDA) を生成する。また LDL は糖化するとヘキシトールリジン (hexitollysine ; HL) を生成する。一方、活性酸素種 (ROS) の存在下では LDL から N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine (CML) が生成する。そして酸化、糖化、酸化修飾された LDL は内膜に蓄積する (Fig.2)⁵⁾。酸化 LDL のコラーゲンへの結合性は LDL に比べて亢進しており、そのため血管壁へ蓄積しやすくなる⁶⁾。内膜に蓄積した糖化、酸化 LDL は、生成した CML と脂質過酸化物である酸化フォスファチジル

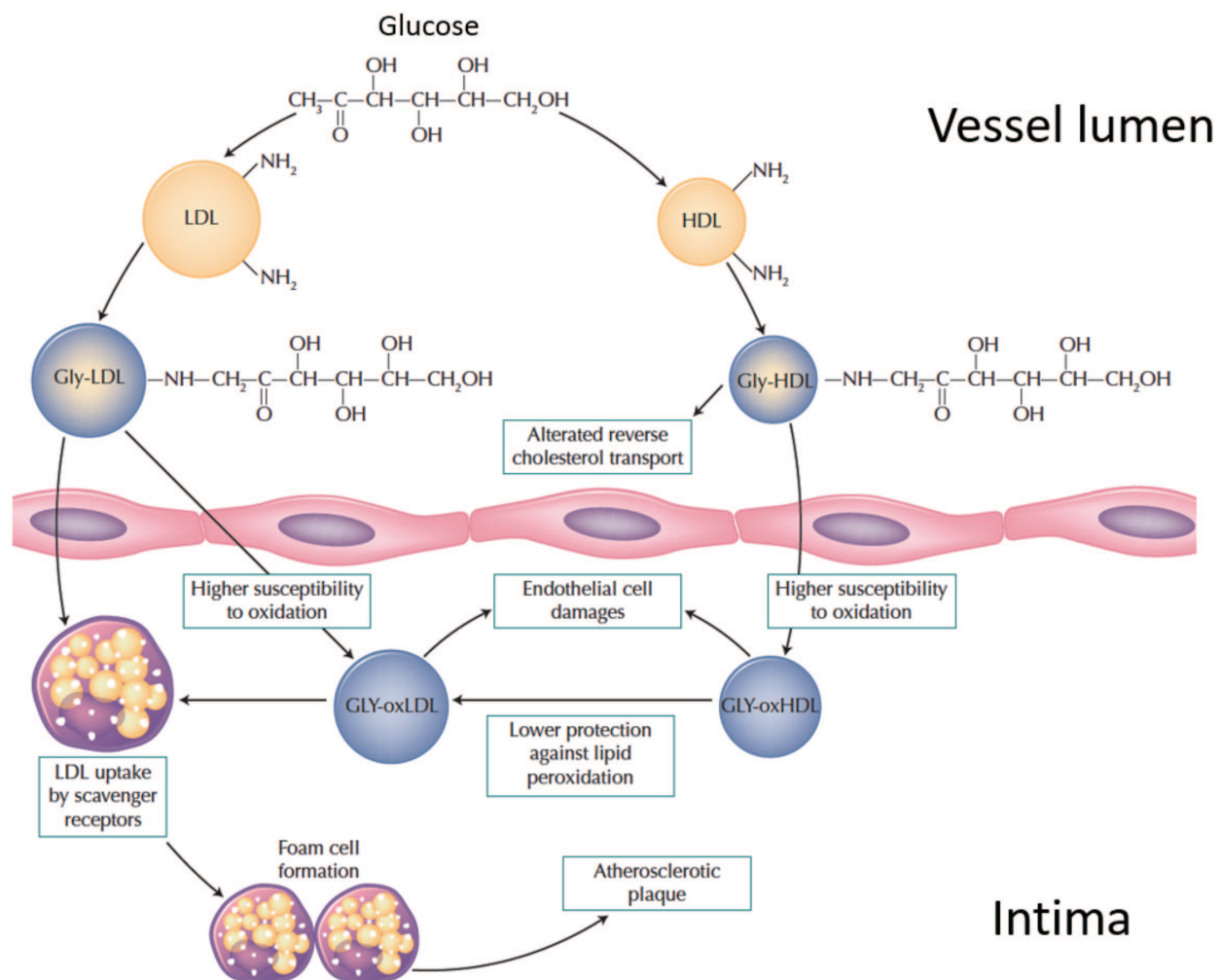


Fig. 2. Atherogenic effects of glycation of LDL and HDL.

LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; Gly-LDL, glycated LDL; Gly-HDL, glycated HDL; Gly-ox-LDL, oxidized glycated LDL; Gly-ox-HDL, oxidized glycated HDL. The figure is adapted from Reference 5.

コリン (oxidized phosphatidylcholine ; OxPC) と共に、内膜に浸潤したマクロファージに取り込まれて泡沫細胞化する。一方、ApoB や AGEs の一種であるピラリン (pyrraline) はマクロファージに取り込まれないため内膜の細胞外マトリックスに分布する⁷⁾。またマクロファージからは tumor necrosis factor (TNF)- α 、TNF- β 、インターロイキン (interleukin; IL) などの炎症性サイトカインや増殖因子が放出される。このため平滑筋細胞は形質転換し、遊走・増殖、コラーゲン産生が促進される。さらに内膜ではマトリックスメタプロテアーゼ (matrix metalloproteinase: MMP) などの蛋白分解酵素が分泌されるため、組織の破壊と修復が繰り返される。この結果、血管の内膜にはアテロームが生成する。

アテロームを覆う線維性被膜の亀裂、腫瘍化、出血などは血栓の形成要因となり、急性冠症候群や脳梗塞の原因となる。

3. 動脈の石灰化と AGEs

粥状硬化が進行したアテロームには石灰沈着がみられる。これは動脈壁の変性、壊死過程の終末像と考えられている。アテローム周辺の平滑筋細胞や泡沫細胞はアポトーシスが起こると、細胞崩壊により膜様小胞 (membranous vesicle) が細胞外マトリックスに放出され、ヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite) を生成する。ここにミネラリゼーション (mineralization) が起こると組織に無定形な石灰が沈着する。

糖尿病では糖化が亢進して動脈壁のコラーゲンに AGEs が蓄積し、AGEs 化したコラーゲンの分子構造が変化してカルシウム沈着を起こしやすくなる³⁾。このため糖尿病患者

者の動脈中膜にはメンケベルグ型中膜石灰化の初期病変である顆粒状石灰化がみられる。石灰化した中膜には CML が局在する。CML は動脈コラーゲンにも形成されていることが示されている⁸⁾。

腎不全患者では大動脈などの弾性型動脈の弾性線維に沿って石灰沈着が例外なくみられる。腎不全患者の血管石灰化にはカルシウムやリンの代謝異常とともに、血清中 AGEs 化蛋白、ペントシジン、CML などの AGEs と糖化反応中間体であるジカルボニル化合物の上昇が関与している^{9,10)}。腎不全では AGEs や糖化反応中間体が体内に蓄積し、AGEs 化をさらに促進する悪循環が起こる。このため、血管は粥状硬化を含む硬化が進行して石灰化が進む。

血管の石灰化は動脈の機能低下を起こし、脈圧増大、心臓負荷、末梢循環の不全を招くと共に粥状硬化の不安定化にも関係する。このため糖化抑制は動脈の石灰化の抑制に繋がり、糖尿病や腎不全患者の心血管合併症予防や改善の可能性がある。

謝辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議の SIP (戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号 145335679) 「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究) によって実施された。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) 寺本民生．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版：改訂のポイント．栄養学雑誌．2013; 71: 3-13.
- 2) 日本動脈硬化学会（監修）．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版．鎌谷書店，東京，2017.
- 3) Mahmoud R-K, Mahbubeh S, Monir D, et al. Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014; 5: 927-946.
- 4) Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, et al. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 1159-1165.
- 5) Ansell BJ, Fonarow GC, Navab M, et al. Modifying the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2007; 9: 57-63.
- 6) Jimi S, Sakata N, Matunaga A, et al. Low density lipoproteins bind more to type I and III collagens by negative charge-dependent mechanisms than to type IV and V collagens. *Atherosclerosis*. 1994; 107: 109-116.
- 7) Sakata N, Uesugi N, Takebayashi S, et al. Glycoxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherogenesis. *Cardiovasc Res*. 2001; 49: 466-475.
- 8) Sakata N, Takeuchi K, Noda K, et al. Calcification of the medial layer of the internal thoracic artery in diabetic patients: relevance of glycoxidation. *J Vasc Res*. 2003; 40: 567-574.
- 9) Sakata N, Noma A, Yamamoto Y, et al. Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1601-1609.
- 10) Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 2349-2356.