

PPAR γ と高血圧・動脈硬化

菅原 明¹, 宇留野 晃², 工藤正孝³, 松田 謙³, 清水恭子¹
吉川雄朗⁴, 伊藤貴子¹, 箱田明子¹, 伊藤貞嘉³

¹東北大学大学院医学系研究科 病態検査学分野

²東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

³東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

⁴東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

Effects of PPAR γ Against Hypertension and Atherosclerosis

Akira SUGAWARA¹, Akira URUNO², Masataka KUDO³, Ken MATSUDA³, Kyoko SHIMIZU¹,
Takeo YOSHIKAWA⁴, Takako SAITO-ITO¹, Akiko SAITO-HAKODA¹ and Sadayoshi ITO³

¹Department of Pathophysiology, Tohoku University Graduate School of Medicine

²Department of Medical Biochemistry, Tohoku University Graduate School of Medicine

³Division of Nephrology, Endocrinology, and Vascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁴Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Key words : thiazolidinediones, angiotensin II, thromboxane, endothelium

Nuclear peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ is activated by its ligands including insulin-sensitizing thiazolidinediones, and has been reported to contain beneficial aspects in the vasculatures independently of its blood glucose-lowering effects. PPAR γ has been demonstrated to lower blood pressure not only in animals but also in humans. The effects may most likely be mediated via the PPAR γ ligand-mediated renin-angiotensin (A)-aldosterone system (RAAS) inhibition including the suppression of AII type 1 receptor expression as well as AII-induced adrenal aldosterone synthesis/secretion. PPAR γ has also been reported to inhibit the progression of atherosclerosis both in animals and in humans, most likely via the PPAR γ ligand-mediated suppression of the RAAS and the thromboxane A₂ system as well as protection of endothelial function. Moreover, the reno-protective effects and the anti-cancer effects of PPAR γ have also been recently focused. PPAR γ is thus useful and effective against lifestyle-related diseases.

1. はじめに

ホルモン核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ は、その外因性リガンドであるチアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬 (TZD) による活性化により、血糖降下作用を示すことが知られている。近年、PPAR γ が、

その血糖降下作用とは独立した pleiotropic effects により、心・脈管系に対して様々な beneficial effects を示すことが報告されている¹⁾ ことから、PPAR γ はメタボリック症候群等の治療における key regulator たることが期待される。本総説では、我々の研究成果を中心に、PPAR γ の脈管系における pleiotropic effects に関して概説する。

2. PPAR γ と高血圧

近年、TZDによる降圧作用が、種々の臨床研究において報告されている²⁾。ごく最近、2型糖尿病を対象とした大規模臨床試験である PROactive 研究³⁾が報告されたが、同研究でも TZD であるピオグリタゾンの投与による収縮期血圧の有意な低下が認められている。高血圧の発症・進展にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の果たす役割が大きいことは良く知られている。そこで我々は、PPAR γ リガンドが血管平滑筋細胞におけるアンジオテンシン (A) II タイプ1受容体 (AT1R) の発現に及ぼす影響を検討した。興味深いことに、PPAR γ の内因性リガンド (15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン J₂) ならびに TZD (トログリタゾン, ロシグリタゾン, ピオグリタゾン) のいずれもが、AT1R mRNA の発現を濃度依存的に抑制した⁴⁾。AT1R 遺伝子プロモーター解析ならびに mRNA 安定性の検討から、これら PPAR γ リガンドの効果は遺伝子転写レベルでの抑制であること、さらに転写抑制部位は AT1R 遺伝子プロモーターの -58/-34 領域であることが明らかとなった^{4,5)}。種々の検討から、同領域内の GC-box 様配列に結合する転写因子 Sp1 が、リガンドにより活性化された PPAR γ と結合することにより DNA 上から解離し、その結果 AT1R 遺伝子の転写活性が抑制されるものと考えられた⁴⁾。この転写抑制が、MAP キナーゼによる PPAR γ のリン酸化やコアクチベーター CBP により減弱する⁶⁾ 可能性も見出されていることから、AT1R 遺伝子転写抑制における PPAR γ の機能修飾の関与も推定される。PPAR γ リガンドによる AT1R の発現抑制は、AII 投与ラットを用いた実験^{7,8)} にても確認されている。次に我々は、副腎アルドステロン合成酵素 (CYP11B2) 発現に及ぼす PPAR γ リガンドの効果を検討した。ヒト副腎 H295R 細胞を用いて検討したところ、興味深いことに PPAR γ リガンドは AII による CYP11B2 遺伝子プロモーター活性の増加作用を抑制し、アルドステロン分泌を減少させた⁹⁾。以上の結果から、PPAR γ は血管平滑筋細胞における AT1R の

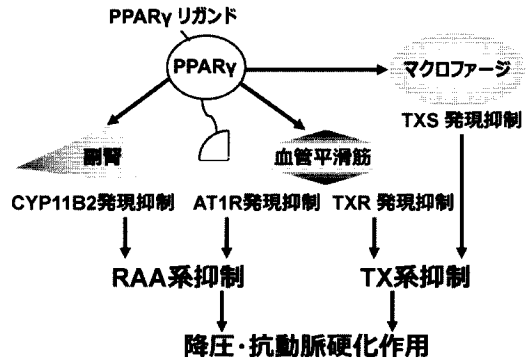


図1. PPAR γ の RAA 系・TX 系に及ぼす作用 (文献 1 より改変引用)。

発現抑制に加えて、副腎におけるアルドステロン産生・分泌をも抑制することにより RAA 系をブロックするものと考えられた (図1)。PPAR γ リガンドによる降圧作用は、前述 AII 投与ラット^{7,8)}に加えて、SHR ラット¹⁰⁾、DOCA 食塩高血圧ラット¹¹⁾ およびヒトレニン・ヒトアンジオテンシノーゲンダブルトランスジェニックラット¹²⁾ にても認められている。一方、PPAR γ ドミナントネガティブ変異体 (P465L) を発現させたマウス¹³⁾ では、同部位の変異 (P467L) を有する患者¹⁴⁾ 同様の昇圧が認められた。これらの結果から、PPAR γ は RAA 系の抑制のみならず、様々な作用を介して降圧作用を誘導するものと考えられた。

3. PPAR γ と動脈硬化

アラキドン酸の代謝産物であるトロンボキサン (TX) A₂ は、血小板凝集作用や血管収縮作用を介して、動脈硬化性病変の発症・進展を促進することが知られている。我々は PPAR γ の TX 系に及ぼす影響を解明する目的で、マクロファージにおける TX 合成酵素 (S)¹⁵⁾ および血管平滑筋細胞における TX 受容体 (R)^{5,16)} の発現に対する PPAR γ リガンドの効果を検討したところ、PPAR γ が両者の発現を遺伝子転写レベルで抑制することが明らかとなった。種々の検討から、TXS 遺伝子においては転写因子 Nrf2 が¹⁵⁾、TXR 遺伝子においては Sp1 が¹⁶⁾、それぞれリガンドにより活性化された PPAR γ と結合して DNA 上から解離する

結果、転写が抑制されたものと考えられた。以上の結果から、PPAR γ がRAA系に加えてTX系を抑制することにより、抗動脈硬化作用を示す(図1)可能性が考えられた。

また、糖尿病ラット¹⁷⁾、db/dbマウス¹⁸⁾、2型糖尿病患者¹⁹⁾や冠動脈疾患を有する非糖尿病患者²⁰⁾において、PPAR γ リガンドが顕著な血管内皮機能改善作用を示すことが報告されている一方で、血管内皮特異的にPPAR γ ドミナントネガティブ変異体を発現させたマウスでは、血管内皮障害の発症が認められている²¹⁾。PPAR γ リガンドは、2型糖尿病患者・非糖尿病患者の両者において、頸動脈IMTの増加抑制作用や冠動脈ステント留置後の再狭窄抑制作用を示すことが知られている²²⁾が、動物実験レベルにおいても、そのバルーン傷害後の新生内膜肥厚の抑制作用²³⁾やステント再狭窄の抑制作用²⁴⁾が報告されている。さらに、PPAR γ リガンドによる内皮型一酸化窒素(NO)合成酵素活性化・NO産生亢進作用²⁵⁾や血管内皮前駆細胞の増加・活性化作用²⁶⁾もごく最近報告されており、これらの作用の総和として、PPAR γ による抗動脈硬化作用が招来されるものと考えられた。

4. おわりに

PPAR γ のpleiotropicな作用が報告され始めてから10年以上の年月が経過した²⁷⁾が、現在でもPPAR γ の新しい作用に関する研究成果が続々と報告されている。特に、前述の降圧作用や抗動脈硬化作用に加えて、PPAR γ リガンドの腎保護作用や抗癌作用も注目されている^{28,29)}。今後も、PPAR γ リガンドのメタボリック症候群治療薬としてのニーズは、高まって行くものと考えられる。

文 献

- 1) Sugawara, A., Uruno, A., Kudo, M., Matsuda, K., Yang, C.W., Ito, S. : Effects of PPAR γ on hypertension, atherosclerosis, and chronic kidney disease, *Endocr. J.*, **57**, 847-852, 2010
- 2) Sarafidis, P.A., Lasaridis, A.N. : Actions of peroxisome proliferator-activated receptors gamma agonists ex-

plaining a possible blood pressure-lowering effect, *Am. J. Hypertens.*, **19**, 646-653, 2006

- 3) Dormandy, J.A., Charbonnel, B., Eckland, D.J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I.K., Skene, A.M., Tan, M.H., Lefebvre, P.J., Murray, G.D., Standl, E., Wilcox, R.G., Wilhelmsen, L., Betteridge, J., Birke-land, K., Golay, A., Heine, R.J., Korányi, L., Laakso, M., Mokán, M., Norkus, A., Pirags, V., Podar, T., Scheen, A., Scherbaum, W., Scherthaner, G., Schmitz, O., Skrha, J., Smith, U., Taton, J. : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial, *Lancet*, **366**, 1279-1289, 2005
- 4) Sugawara, A., Takeuchi, K., Uruno, A., Ikeda, Y., Arima, S., Kudo, M., Sato, K., Taniyama, Y., Ito, S. : Transcriptional suppression of type 1 angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in vascular smooth muscle cells, *Endocrinology*, **142**, 3125-3134, 2001
- 5) Sugawara, A., Takeuchi, K., Uruno, A., Ikeda, Y., Arima, S., Sato, K., Kudo, M., Taniyama, Y., Ito, S. : Differential effects among thiazolidinediones on the transcription of thromboxane receptor and angiotensin II type 1 receptor genes, *Hypertens. Res.*, **24**, 229-233, 2001
- 6) Sugawara, A., Takeuchi, K., Uruno, A., Kudo, M., Sato, K., Ito S. : Effects of mitogen-activated protein kinase pathway and co-activator CREB-binding protein on peroxisome proliferator activated receptor gamma-mediated transcription suppression of angiotensin II type 1 receptor gene, *Hypertens. Res.*, **26**, 623-628, 2003
- 7) Diep, Q.N., El Mabrouk, M., Cohn, J.S., Endemann, D., Amiri, F., Virdis, A., Neves, M.F., Schiffrin, E.L. : Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats : role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, *Circulation*, **105**, 2296-2302, 2002
- 8) Benkirane, K., Viel, E.C., Amiri, F., Schiffrin, E.L. : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates angiotensin II-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase in blood vessels in vivo, *Hypertension*, **47**, 102-108, 2006
- 9) Uruno, A., Matsuda, K., Noguchi, N., Yoshikawa, T., Kudo, M., Satoh, F., Rainey, W.E., Hui, X.G., Akahira, J., Nakamura, Y., Sasano, H., Okamoto, H., Ito, S., Sugawara, A. : Peroxisome proliferator-activated receptor-

- {gamma} suppresses CYP11B2 expression and aldosterone production, *J. Mol. Endocrinol.*, **46**, 37-49, 2011
- 10) Wu, L., Wang, R., De Champlain, J., Wilson, T.W. : Beneficial and deleterious effects of rosiglitazone on hypertension development in spontaneously hypertensive rats, *Am. J. Hypertens.*, **17**, 749-756, 2004
 - 11) Iglarz, M., Touyz, R.M., Amiri, F., Lavoie, M.F., Diep, Q.N., Schiffrin, E.L. : Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and gamma activators on vascular remodeling in endothelin-dependent hypertension, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **23**, 45-51, 2003
 - 12) Ryan, M.J., Didion, S.P., Mathur, S., Faraci, F.M., Sigmund, C.D. : PPAR (gamma) agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice, *Hypertension*, **43**, 661-666, 2004
 - 13) Tsai, Y.S., Kim, H.J., Takahashi, N., Kim, H.S., Haganman, J.R., Kim, J.K., Maeda, N. : Hypertension and abnormal fat distribution but not insulin resistance in mice with P465L PPARgamma, *J. Clin. Invest.*, **114**, 240-249, 2004
 - 14) Barroso, I., Gurnell, M., Crowley, V.E., Agostini, M., Schwabe, J.W., Soos, M.A., Maslen, G.L., Williams, T.D., Lewis, H., Schafer, A.J., Chatterjee, V.K., O'Rahilly, S. : Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension, *Nature*, **402**, 880-883, 1999
 - 15) Ikeda, Y., Sugawara, A., Taniyama, Y., Uruno, A., Igarashi, K., Arima, S., Ito, S., Takeuchi, K. : Suppression of rat thromboxane synthase gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in macrophages via an interaction with NRF2, *J. Biol. Chem.*, **275**, 33142-33150, 2000
 - 16) Sugawara, A., Uruno, A., Kudo, M., Ikeda, Y., Sato, K., Taniyama, Y., Ito, S., Takeuchi, K. : Transcription suppression of thromboxane receptor gene by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma via an interaction with Sp1 in vascular smooth muscle cells, *J. Biol. Chem.*, **277**, 9676-9683, 2002
 - 17) Majithiya, J.B., Paramar, A.N., Balaraman, R. : Pioglitazone, a PPARgamma agonist, restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats, *Cardiovasc. Res.*, **66**, 150-161, 2005
 - 18) Miike, T., Kunishiro, K., Kanda, M., Azukizawa, S., Kurahashi, K., Shirahase, H. : Impairment of endothelium-dependent ACh-induced relaxation in aorta of diabetic db/db mice—possible dysfunction of receptor and/or receptor-G protein coupling, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **377**, 401-410, 2008
 - 19) Martens, F.M., Visseren, F.L., de Koning, E.J., Rabelink, T.J. : Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **46**, 773-778, 2005
 - 20) Staniloae, C., Mandadi, V., Kurian, D., Coppola, J., Bernaski, E., El Khally, Z., Morlote, M., Pinassi, E., Ambrose, J. : Pioglitazone improves endothelial function in non-diabetic patients with coronary artery disease, *Cardiology*, **108**, 164-169, 2007
 - 21) Beyer, A.M., de Lange, W.J., Halabi, C.M., Modrick, M.L., Keen, H.L., Faraci, F.M., Sigmund, C.D. : Endothelium-specific interference with peroxisome proliferator activated receptor gamma causes cerebral vascular dysfunction in response to a high fat diet, *Circ. Res.*, **103**, 654-661, 2008
 - 22) Marx, N., Walcher, D. : Vascular effects of PPARgamma activators—from bench to bedside, *Prog. Lipid Res.*, **46**, 283-296, 2007
 - 23) Lim, S., Jin, C.J., Kim, M., Chung, S.S., Park, H.S., Lee, I.K., Lee, C.T., Cho, Y.M., Lee, H.K., Park, K.S. : PPARgamma gene transfer sustains apoptosis, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, and reduces neointima formation after balloon injury in rats, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26**, 808-813, 2006
 - 24) Jone, M., Farb, A., Cheng, Q., Finn, A.V., Acampado, E., Burke, A.P., Skorija, K., Creighton, W., Kolodgie, F.D., Gold, H.K., Virmani, R. : Pioglitazone inhibits in-stent restenosis in atherosclerotic rabbits by targeting transforming growth factor-beta and MCP-1, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 182-189, 2007
 - 25) Polikandriotis, J.A., Mazzella, L.J., Rupnow, H.L., Hart, C.M. : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists stimulate endothelial nitric oxide production through distinct peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanisms, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **25**, 1810-1816, 2005
 - 26) Werner, C., Kamani, C.H., Gensch, C., Böhm, M., Laufs, U. : The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone increases number and function of endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease and normal glucose toler-

- ance, *Diabetes*, **56**, 2609-2615, 2007
- 27) Yoshioka, S., Nishino, H., Shiraki, T., Ikeda, K., Koike, H., Okuno, A., Wada, M., Fujiwara, T., Horikoshi, H. : Antihypertensive effects of CS-045 treatment in obese Zucker rats, *Metabolism*, **42**, 75-80, 1993
- 28) Chung, B.H., Lim, S.W., Ahn, K.O., Sugawara, A., Ito, S., Choi, B.S., Kim, Y.S., Bang, B.K., Yang, C.W. : Protective effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists on diabetic and non-diabetic renal diseases, *Nephrology (Carlton)*, **10** Suppl, S40-43, 2005
- 29) Yamauchi, A., Takahashi, I., Takasawa, S., Nata, K., Noguchi, N., Ikeda, T., Yoshikawa, T., Shervani, N.J., Suzuki, I., Uruno, A., Unno, M., Okamoto, H., Sugawara, A. : Thiazolidinediones inhibit REG Ialpha gene transcription in gastrointestinal cancer cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **379**, 743-748, 2009