

動脈硬化性疾患の病態と治療

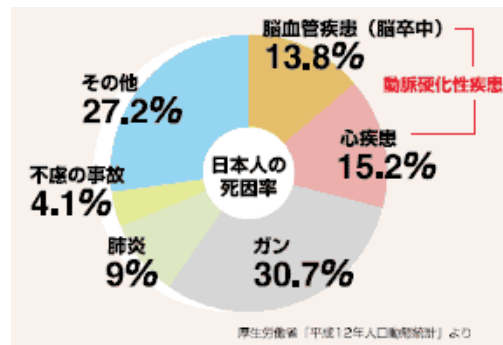
動脈硬化性疾患

高血圧、脳出血、脳梗塞、狭心症、
心筋梗塞、解離性大動脈瘤、壊疽

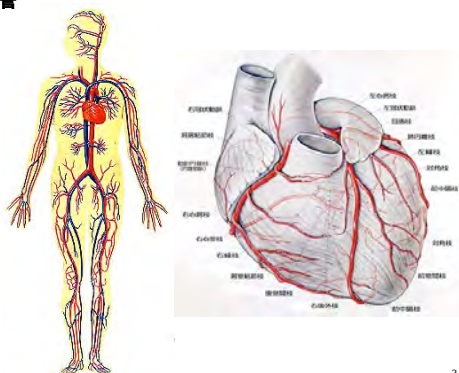
名古屋大学医学部 貝淵弘三

1

脳卒中や心筋梗塞など、動脈硬化で血管がつまる病気で、日本人の約3割の方が亡くなっています。

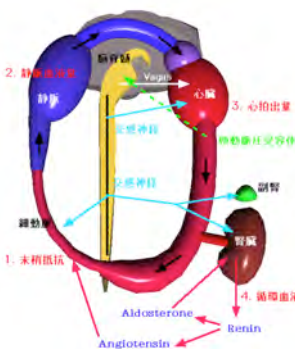


血管



3

血圧調節機構の模式図



血圧は、4つの調節機構により維持されている。すなわち、1) 細動脈による末梢抵抗、2) 静脈血流量、3) 心拍出量、4) 循環血流量を調節する腎臓である。

高血圧患者では、心拍出量と循環血流量は正常人と大差ないので、血圧の上昇は、血管抵抗の増加と考えられる。

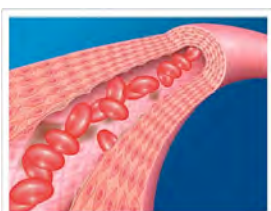
血管抵抗は、細動脈の半径の4乗に反比例するので、細動脈の収縮が大きく血圧に影響することが理解できる。

これには、交感神経系による緊張とrenin-angiotensin-aldosterone系を介する体内水分量調節が重要である。

4

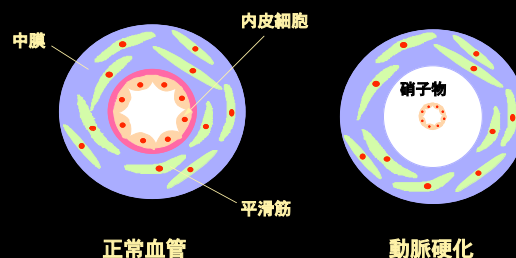
心拍出量と血管抵抗が血圧を左右する

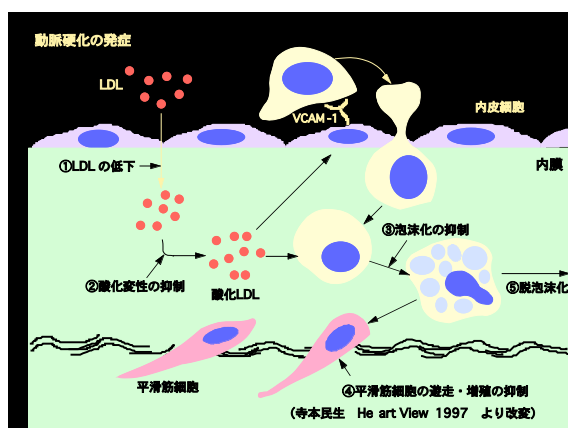
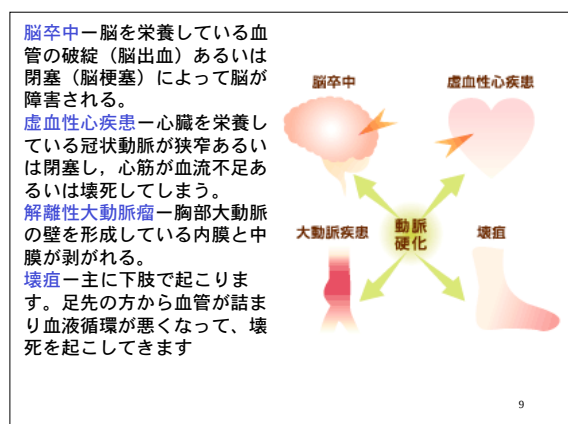
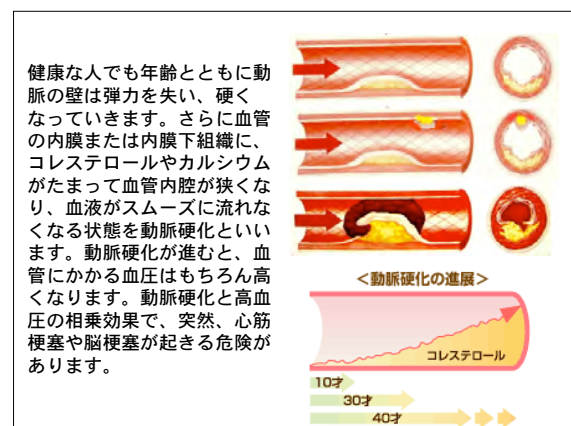
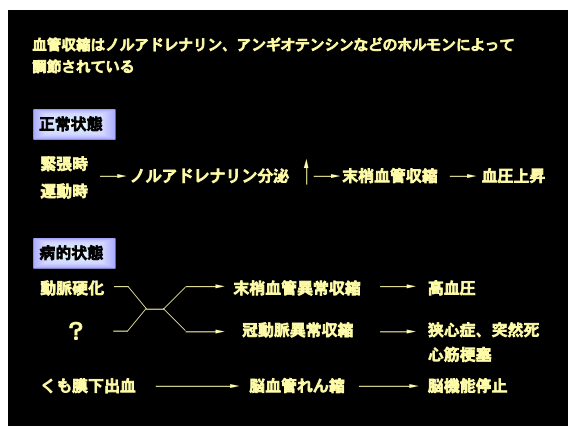
- ◆心拍出量が増えたり、血管抵抗が上がれば血圧は高くなる
- ◆高血圧は慢性化することで脳卒中や心臓病などの病気を引き起こす原因に
- ◆収縮期血圧140mmHg以上、あるいは拡張期血圧90mmHg以上が高血圧



5

血管（動脈）の構造





1. レニン・アンジオテンシン系と高血圧成立との関わり

◆レニン・アンジオテンシン系は、「体液量の増加」と「血管抵抗の増大」という高血圧の成因の両方に関わる。

◆アンジオテンシンIIは、自らも強力な血管収縮因子であると同時に、他の血管作動性物質の調節因子でもある。

表1：血圧の調節に働くと推定される主な生理活性物質

血圧上昇に関わる生理活性物質	血圧降下に関わる生理活性物質
アンジオテンシンII	一酸化窒素 (NO)
アルドステロン	アドレノメジュリン
バソプレシン	ブラジキニン
エンドセリン	プロスタサイクリン

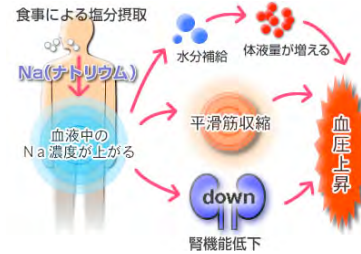
森田敏郎：メディカル用語ライブラリー 高血圧、羊土社、東京、1995より作表
19

高血圧の大きな原因の1つは塩分の取り過ぎ

◆塩分を取り過ぎるとナトリウムが貯まり、それを排泄するために血圧が上がる

◆腎臓からのナトリウム排泄能力には個人差がある

◆塩分摂取量は1日平均5〜7gに抑えるのが理想的



20

高血圧の治療方針

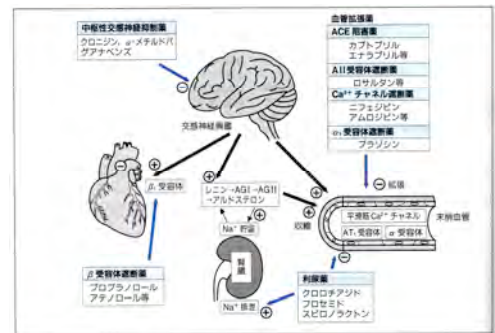
高血圧の80-90%が、原因のはっきりしない本態性高血圧である。多因子疾患と考えられている。

また、高血圧は、血管の障害以外に、多くの合併症を引き起こす。高血圧の治療は、薬物療法が主流となっている。薬物は長期投与が必要であるので、(1)単独薬でよく効くこと、(2)作用発現が緩徐で、服用回数が少ないこと、(3)副作用が少ないなどが大切である。

我が国のガイドライン(2004)では、降圧目標を、若・中年では130/85mmHg未満に、65歳以上は140/90mmHg未満に、糖尿病では130/80mmHg未満に設定している。また、望ましい1日の食塩摂取量も6グラム未満に下げた。第一次薬として、利尿薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、α1遮断薬の6薬が挙げられている。

21

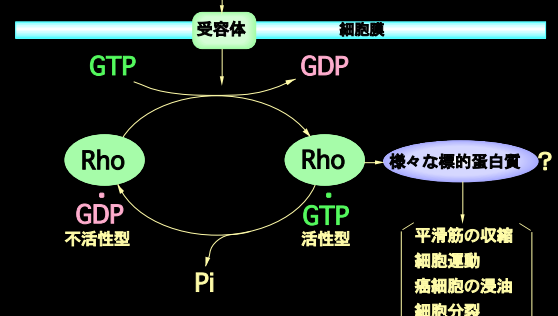
高血圧症の治療法

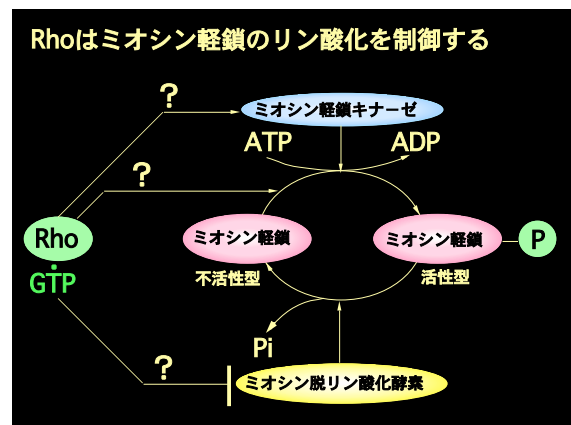
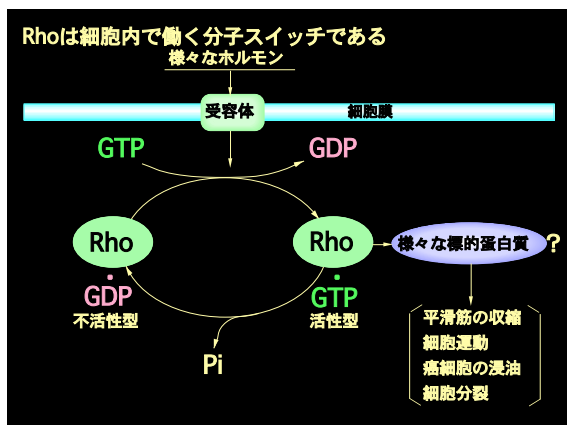
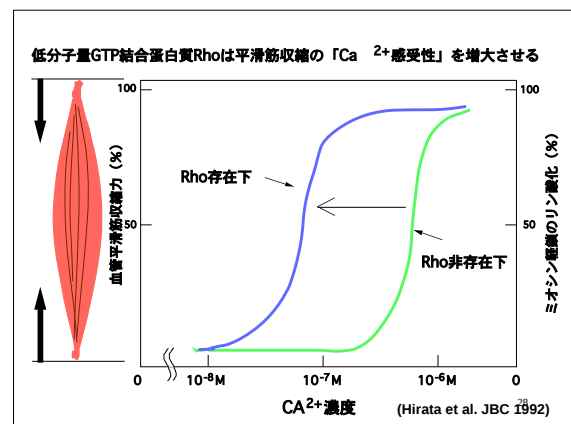
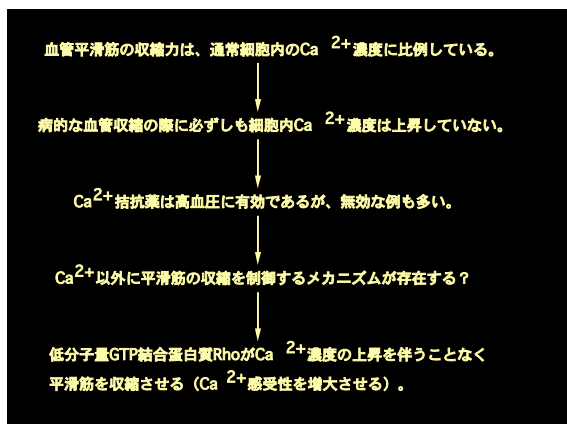
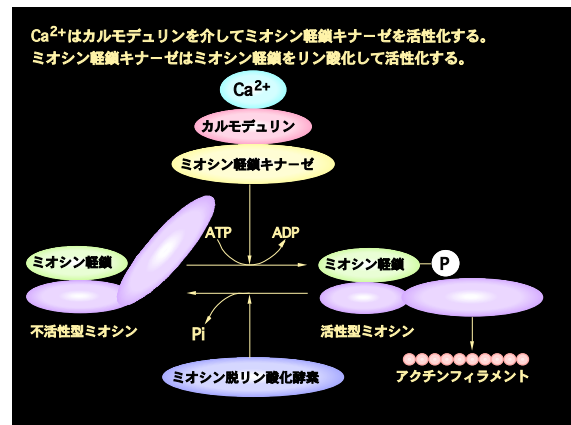
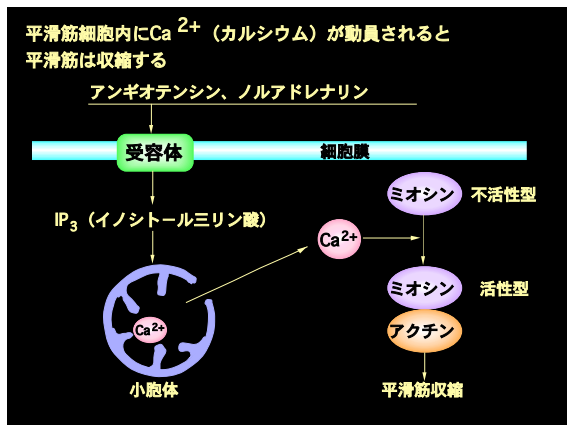


22



Rhoは細胞内で働く分子スイッチである 様々なホルモン

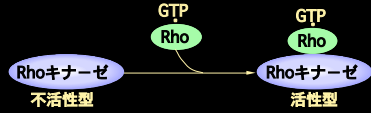




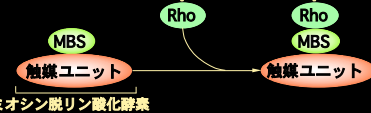
Rhoの標的蛋白質

1) Rhoキナーゼ

GTP結合型のRho（活性型）はRhoキナーゼに結合して、Rhoキナーゼを活性化する。



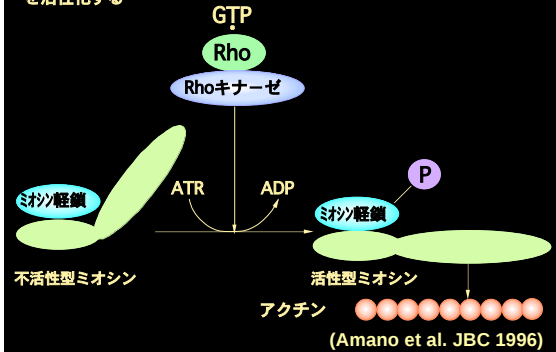
2) ミオシン脱リン酸化酵素のミオシン結合サブユニット (MBS)



ミオシン脱リン酸化酵素

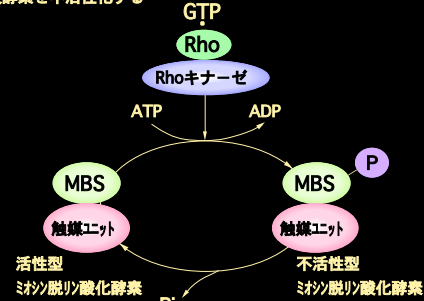
(Amano et al. Science 1996; Kimura et al Science 1996)

Rhoキナーゼはミオシン軽鎖を直接リン酸化してミオシンを活性化する



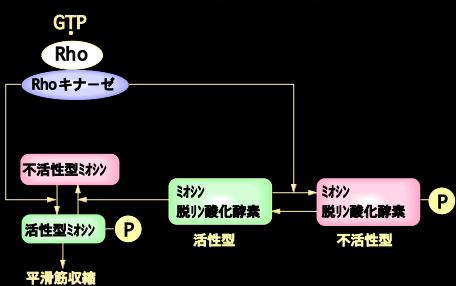
(Amano et al. JBC 1996)

RhoキナーゼはMBSをリン酸化して、ミオシン脱リン酸化酵素を不活性化する



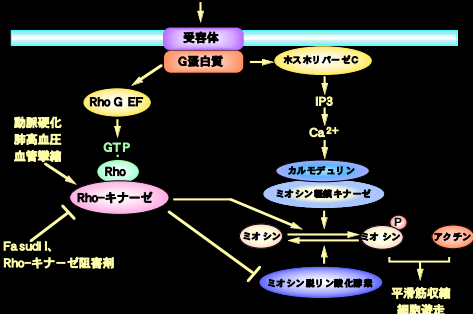
(Kimura et al. Science 1996)

Rho-Rhoキナーゼによる平滑筋収縮の制御機構



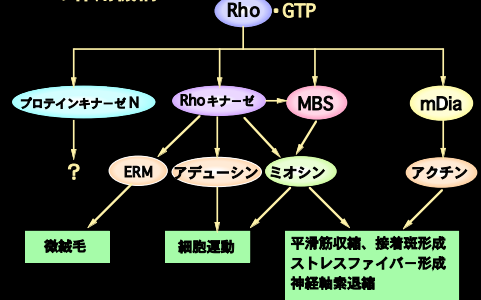
(Kaibuchi et al. Annu Rev Biochem. 1999)

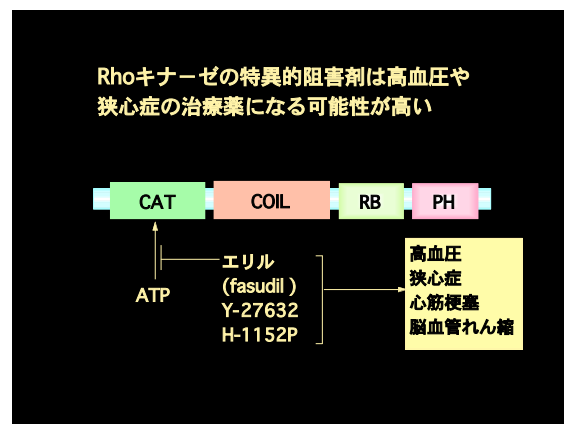
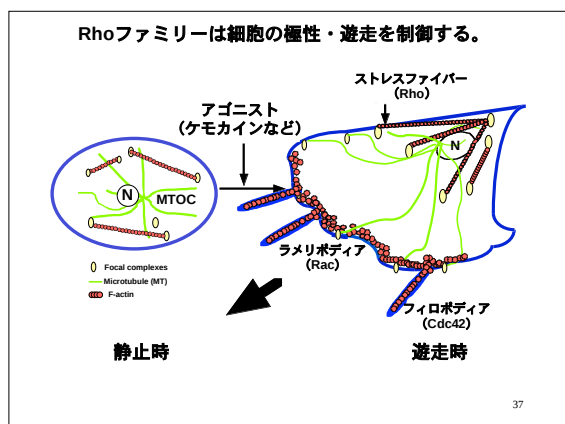
アゴニスト (アンギオテンシン、エンドセリン、セロトニン)



(Kaibuchi et al. Annu Rev Biochem. 1999; Fukata et al. Trend Pharmacol Sci 2001)

Rhoの作用機構

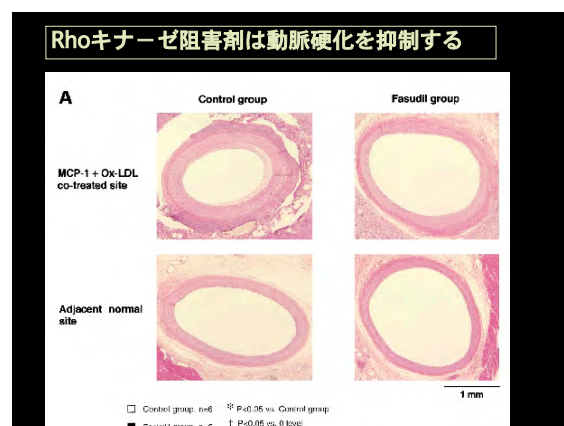
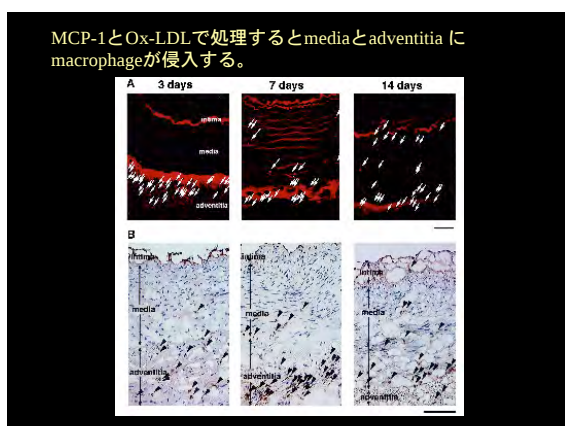
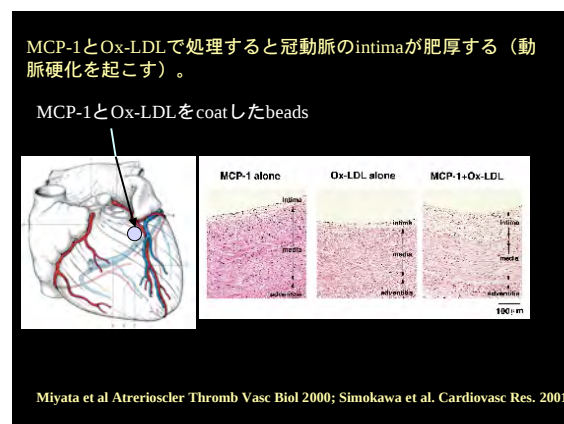




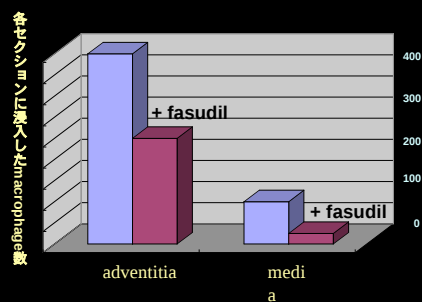
Rho-キナーゼは血管の異常収縮 (攣縮) に深く関与している

Fasudilによるヒト冠動脈攣縮の抑制

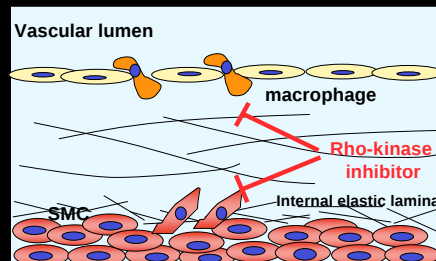
1. 脳血管攣縮の治療薬として開発されたFasudilはRho-キナーゼの阻害薬である。
2. Fasudilは、動物モデル (ブタ) およびヒトにおける冠動脈攣縮を特異的に抑制する。
3. 冠動脈攣縮部位では、Rho-キナーゼの発現や活性が亢進している。
4. 同部位では、Rho-キナーゼ依存性に、ミオシン脱リン酸化酵素が強く抑制されている。
5. Rho-キナーゼ阻害薬は、高血圧ラットの血圧を正常化する。



mediaとadventitiaへのmacrophageの侵入は、
Rho-キナーゼ阻害剤によって抑制される



Rho-キナーゼ阻害剤は、血管内皮へのマクロファージと
平滑筋細胞の侵入を選択的に防ぐ可能性が高い



Rho-kinase阻害薬の臓器保護効果

Rho-kinase阻害薬は心臓、血管、脳及び腎臓での臓器保護
効果が期待できる

