

トピックス

日本人男性肥満者における血清VEGF, bFGF濃度の検討と血管新生因子

岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

肥田 綾, 和田 淳, 槇野 博史

1. 血管新生因子としての VEGF, bFGF

血管新生とは既存の血管から内皮細胞が増殖, 遊走し娘血管枝を形成する狭義の血管新生(angiogenesis)と, 血管内皮前駆細胞と造血幹細胞から全く新たに血管と血液細胞に発生分化する血管形成(vasculogenesis)とに分かれ, これらの一連の過程における分化, 遊走, 増殖には各血管新生因子による刺激が関わっている。血管新生因子にはVEGF(vascular endothelial growth factor), bFGF(basic fibroblast growth factor), IL-8(interleukin-8), EGF(epidermal growth factor), HGF(hepatocyte growth factor), angiopoietin-1, angiopoietin-2などが知られており, 末梢性血管疾患・虚血性心疾患の治療に遺伝子治療という形で応用法が開発されてきている。最近では血管新生目的で狭心症患者の心筋内に直接注入する治療やカテーテルにより冠動脈内から直接注入する治療が開始されている¹⁾。ところがVEGFは動脈壁における血管新生を介してプラークの形成に関与しているとの指摘もあり^{2,3)}, 血管新生因子と動脈硬化との関連, すなわち血管新生因子が常に動脈硬化の進展に対して保護的に働いているかどうかは未だ不明な点が残されている。

2. 血管新生療法と動脈硬化

虚血性心疾患や末梢性血管疾患の治療は医学の進歩により劇的に発展しているが, それにもかかわらず, これらの疾患は生活習慣などの変化にともない減少するどころかむしろ増加傾向にある。また高齢者の増加にともない, 従来の治療戦略より非侵襲的な治療の開発が望まれており血管新生療法の有用性が期待されている。

最近の報告において, 重症下肢虚血患者における血管新生因子(VEGF, FGF)の皮膚・筋肉における発現は, FGFは両者で正常者に比べ患部で増加傾向にあるが, VEGFは皮膚で低下し筋肉においては変化を認めないことなどからVEGFの方が下肢虚血患者の治療に対して効果的ではないかとあり⁴⁾, また心筋虚血においては直接心筋内へのVEGF, bFGFの注入で血流が改善し⁵⁾, 急性期においては微小血管の成長を促進, 左室機能を改善することでbFGFにより効果があると報告されている。

また, 動脈硬化病変における血管新生因子の関与も注目され, 現在ではVEGFにはA, B, C, D, Eのサブファミリーが同定されており, JuhaらはVEGF-Dは正常大血管や早期の動脈硬化病変においては血管新生を誘導したり, 血管の恒常性を保持したりメン

テナンスの役割を担っているが, 進行した動脈硬化病変に対してはVEGF-Dはマクロファージ内で発現しプラーク形成を促進していると報告しており⁶⁾, 血管の状態に応じて血管新生因子にも作用の違いが認められると思われた。

一方閉塞性動脈硬化症や心筋梗塞への遺伝子治療が期待される血管新生療法であるが, 悪性腫瘍の進展や悪化に対する懸念も未だ完全には払拭されていない。腫瘍の増大, 進展にも血管新生は必要不可欠であり, 各血管新生因子との関連が報告されているが, 非小細胞癌においてはVEGF, bFGF濃度が高値である場合予後が不良で, またリンパ節転移における予後不良因子でもあり, 単独ではなく, 両者をターゲットとした治療が必要であるといわれている⁷⁾。また, 甲状腺・副甲状腺腫瘍患者において血清中のVEGF, bFGFを比較検討した場合, bFGFは健常者と比較して上昇しておりこれらの疾患のマーカーになり得るかもしれないとの報告もあった⁸⁾。このように各疾患の種類・状態, ステージ, 転移の有無などによって血管新生因子の発現にも違いが認められており不明な点が多いが, これらの血管新生因子がこれら悪性腫瘍の進展を逆に促進する懸念が残されている。

3. 肥満者におけるVEGF, bFGF濃度の検討

肥満症は増大した脂肪組織から分泌されるアディポサイトカインが, インスリン抵抗性・動脈硬化の進展に関与していると考えられており, 脂肪組織の増大には血管新生の過程が必須で, 脂肪組織からは種々の血管新生因子たとえばvascular endothelial growth factor(VEGF)やbasic fibroblast growth factor(bFGF)が分泌されていること

肥満と血管新生因子

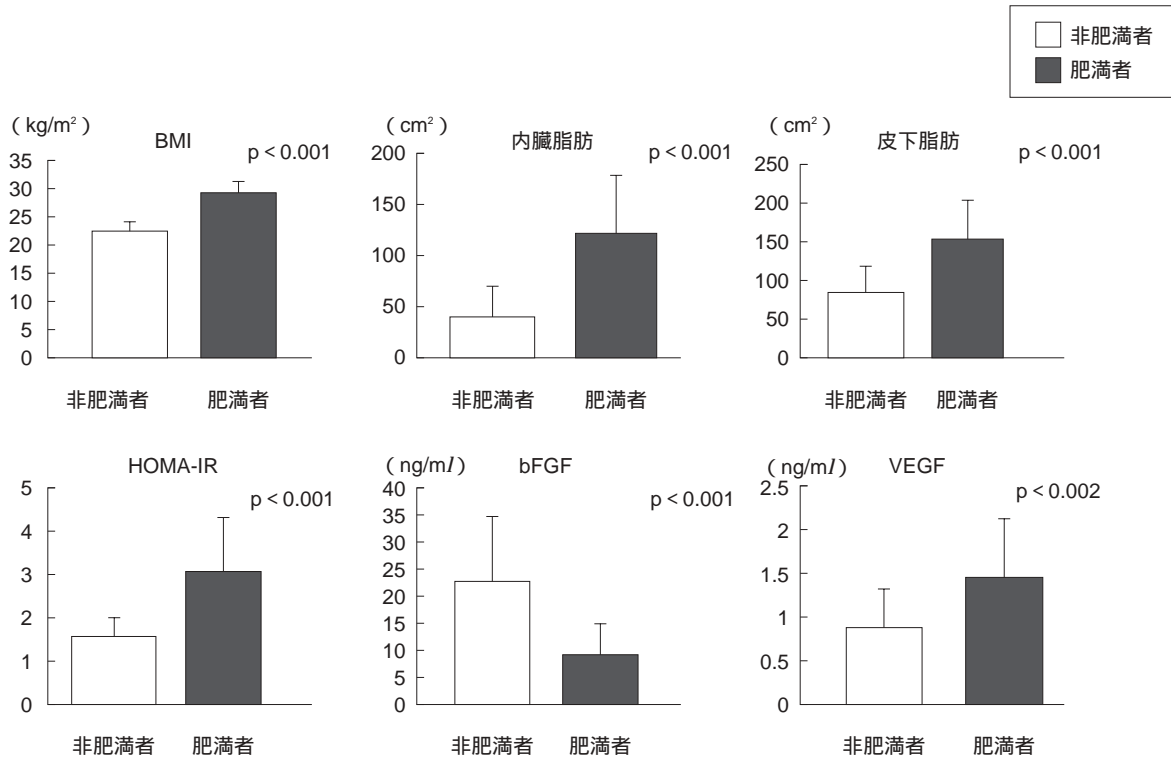


図1 日本人男性非肥満者31名と肥満者30名の比較

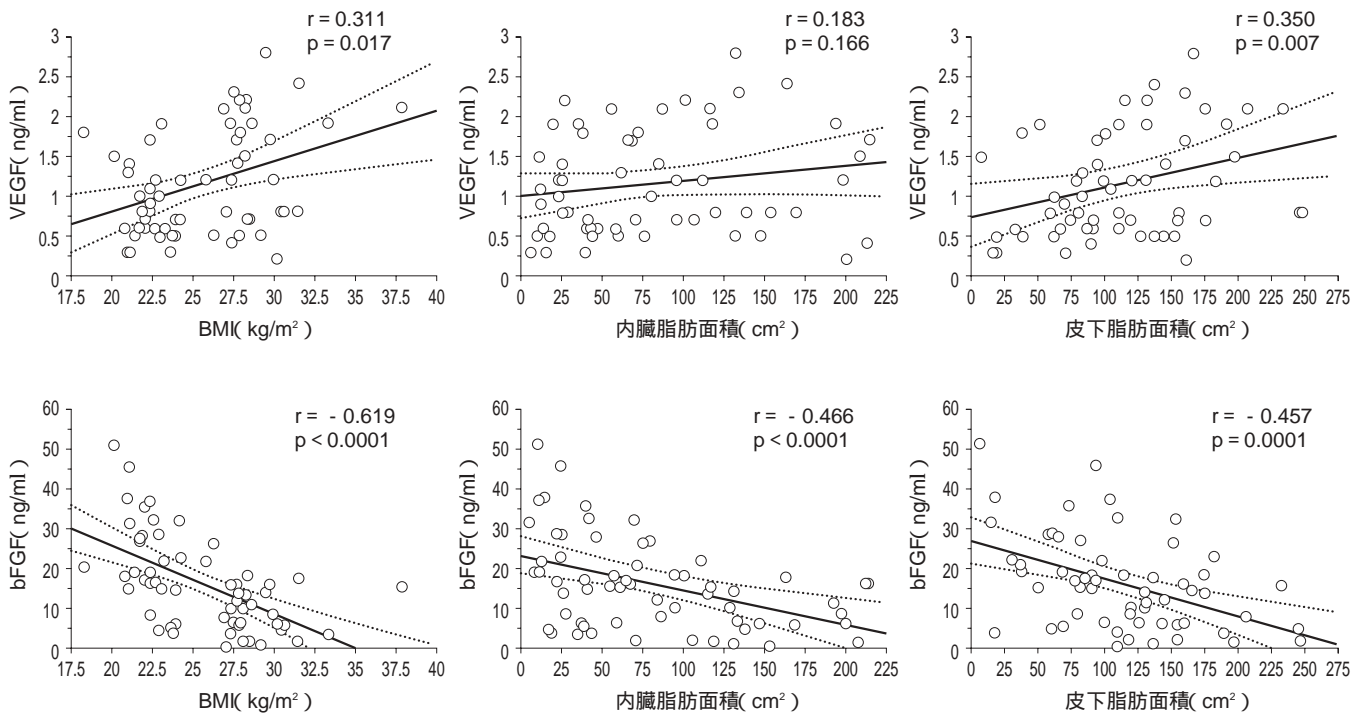


図2 日本人男性非肥満者31名と肥満者30名のVEGF, bFGFと身体組成との関連

(Seida A, et al. : Int J Obes Relat Metab Disord 2003, 27 : 1325 1331)

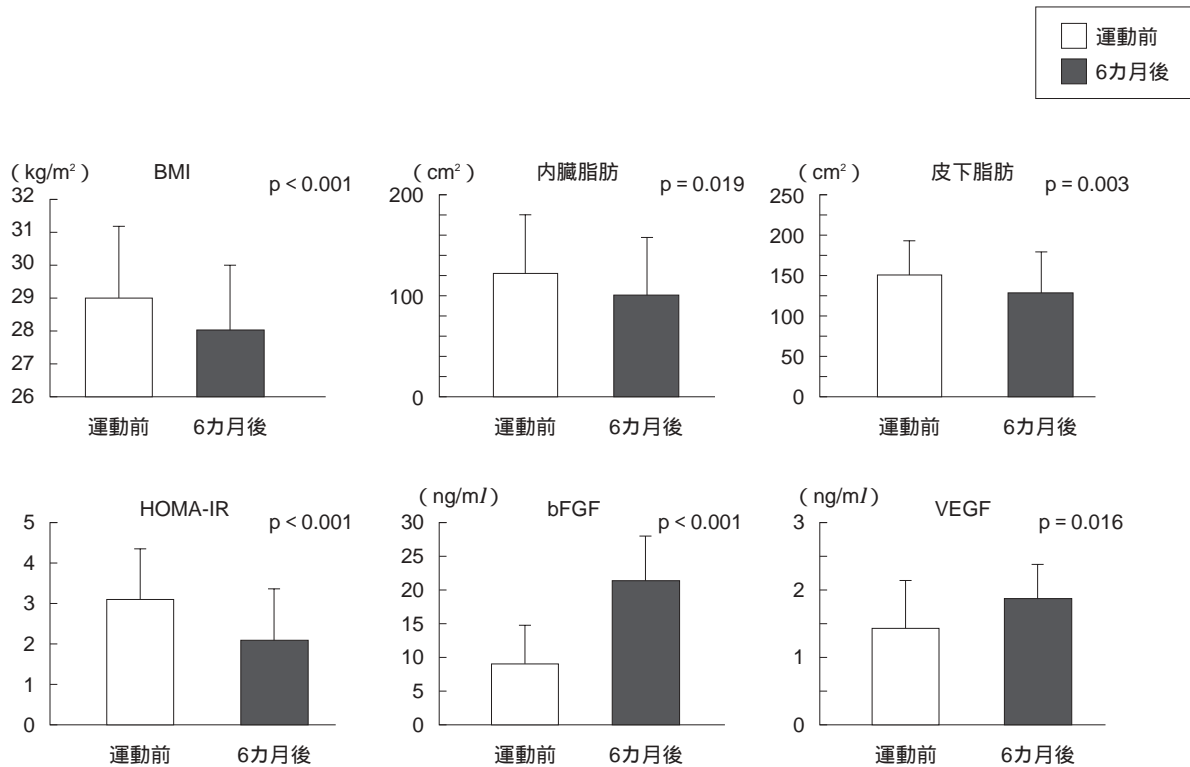


図3 日本人男性肥満者30名の運動前後での比較

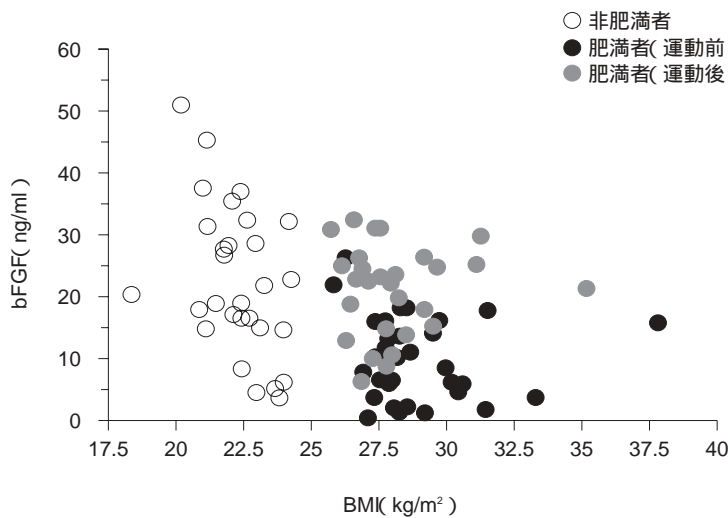


図4 日本人男性非肥満者31名と肥満者30名(運動前後)の血清bFGFレベル
(Seida A, et al. : Int J Obes Relat Metab Disord 2003, 27 : 1325 1331)

者31名を対象者とし、肥満者に対して各運動プログラムを行い6カ月間のプログラム前後で調査を行った¹²⁻¹⁴⁾。

追跡開始時の日本人男性肥満者では、VEGF濃度が有意に上昇していたが逆にbFGFは有意に低値を示しており(図1)、また、BMI・体脂肪分布との相関においては、血清VEGFレベルはBMIと皮下脂肪面積に対して緩やかな正の相関があり、一方、bFGFはBMI、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積いずれに対しても有意な負の相関を認められた¹⁴⁾(図2)。

肥満者において6カ月間の運動プログラム前後での比較をした場合、血清bFGF値は著明に上昇しており(図3)、非肥満者と肥満者の運動前後における血清bFGFレベルとBMIとの関連においては、運動後に肥満者のbFGFレベルは非肥満者とほぼ同様の範囲まで上昇していた¹⁴⁾(図4)。

今回の検討では運動療法後にbFGF

が報告されている⁹⁻¹¹⁾。

肥満者はリスクファクターの集積により動脈硬化が進展するが、これらの血管新生因子の血中濃度と身体組成との関連や、肥満症の病態への関与はいまだ明らかではない。そこで、われわれは日本人男性肥満者と非肥満者の血

清VEGF濃度、血清bFGF濃度と身体組成との関連をまず検討し、さらに肥満者に対しては6カ月間の運動プログラムを施行して、プログラム前後での血清VEGFおよびbFGF濃度の変化と、身体組成・運動能力との関連性を検討することとした。肥満者30名と非肥満

が著明に上昇しその変化が運動能力の改善(換気性域値の最大酸素摂取量)と相関していることより,血清bFGFは脂肪組織から主として反映しているのではなく,筋肉内での血管新生を反映している可能性があると思われ,さらに運動療法によるbFGFの上昇は,動脈硬化の進展に対して保護的に働いている可能性も示唆された¹⁴⁾.

文 献

- 1) Freedman SB, Isner JM : Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002, 136 : 54 71.
- 2) Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, et al. : Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med* 2001, 7 : 425 429.
- 3) Celletti FL, Hilfiker PR, Ghafouri P, et al. : Effect of human recombinant vascular endothelial growth factor165 on progression of atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37 : 2126 2130.
- 4) Palmer-Kazen U, Wariaro D, Luo F, et al. : Vascular endothelial cell growth factor and fibroblast growth factor 2 expression in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2004, 39 : 621 628.
- 5) Hughes GC, Biswas SS, Yin B, et al. : Therapeutic angiogenesis in chronically ischemic porcine myocardium : comparative effects of bFGF and VEGF. *Ann Thorac Surg* 2004, 77 : 812 818.
- 6) Rutanen J, Leppanen P, Tuomisto TT, et al. : Vascular endothelial growth factor-D expression in human atherosclerotic lesions. *Cardiovasc Res* 2003, 59 : 971 979.
- 7) Iwasaki A, Kuwahara M, Yoshinaga Y, et al. : Basic fibroblast growth factor(bFGF)and vascular endothelial growth factor(VEGF)levels, as prognostic indicators in NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 25 : 443 448.
- 8) Vesely D, Astl J, Matucha P, et al. : Serum levels of angiogenic growth factors in patients with thyroid gland tumors and parathyroid adenoma. *Neuro Endocrinol Lett* 2003, 24 : 417 419.
- 9) Asano A, Kimura K, Saito M : Cold-induced mRNA expression of angiogenic factors in rat brown adipose tissue. *J Vet Med Sci* 1999, 61 : 403 409.
- 10) Asano A, Irie Y, Saito M : Isoform-specific regulation of vascular endothelial growth factor(VEGF) family mRNA expression in cultured mouse brown adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001, 174 : 71 76.
- 11) Tonello C, Giordano A, Cozzi V, et al. : Role of sympathetic activity in controlling the expression of vascular endothelial growth factor in brown fat cells of lean and genetically obese rats. *FEBS Lett* 1999, 442 : 167 172.
- 12) Kunitomi M, Wada J, Takahashi K, et al. : Relationship between reduced serum IGF-I levels and accumulation of visceral fat in Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26 : 361 369.
- 13) Miyatake N, Nonaka K, Fujii M : A new air displacement plethysmograph for the determination of Japanese body composition. *Diabetes Obes Metab* 1999, 1 : 347 351.
- 14) Seida A, Wada J, Kunitomi M, et al. : Serum bFGF levels are reduced in Japanese overweight men and restored by a 6-month exercise education. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27 : 1325 1331.