

炎症性サイトカイン IL-8 から観た糖尿病・動脈硬化

富山医科薬科大学医学部第一内科

浦風 雅春

糖尿病性血管合併症には、糖尿病に特有な細小血管障害（神経障害、網膜症、腎症）と、虚血性心疾患や、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などの大血管障害（動脈硬化症）がある。動脈硬化症は、糖尿病に特有な病変ではないが、糖尿病患者では、非糖尿病患者に比べ、動脈硬化症が10年以上早く進行し、心血管病変による死因が約3倍高率で、糖尿病患者の生命予後を左右する重篤な合併症であり、その治療・予防が重要な課題となっている。

粥状動脈硬化病変の形成過程においては、炎症が深く関連していることが報告されている。糖尿病状態で粥状動脈硬化病変が促進する機序に関しては、これまで多くの報告がなされているが、我々は、ヒト大動脈由来血管内皮細胞を高濃度ブドウ糖で培養すると、炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン-8（IL-8）の産生が増強することを見出し、糖尿病性血管合併症の発症機序のひとつにIL-8が関与している可能性を報告している。

また、高コレステロール血症の治療薬であるスタチン製剤の投与により、心・血管系イベントの発症が低下することが、大規模臨床試験で報告されており、その機序として、コレステロール低下作用だけでなく、血管内皮細胞や平滑筋細胞などに対する直接作用（スタチンの多面作用）が注目されている。我々は、プラバスタチンやピタバスタチンを用いた血管内皮細胞の培養実験で、トロンピンあるいはCRPによるIL-8の産生増強をスタチンが抑制することを見出し、スタチンのIL-8産生抑制を介した抗炎症作用が、心・血管系イベントを低下させた一つの機序である可能性を報告している。

さらに、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンの抗動脈硬化作用も注目されているが、我々はアディポネクチンを用いて先と同様に実験を行い、血管内皮細胞からのIL-8産生抑制作用を報告したが、その機序として、cAMP-PKA経路と、Ik-B経路の関与を示唆する知見を得ている。

近年、糖尿病・高血圧・高脂血症が合併するメタボリックシンドロームは、内臓脂肪肥満を基礎として、インスリン抵抗性が増大することがその本態であると考えられるようになって来た。インスリン抵抗性の原因の一つに、脂肪組織での炎症が示唆されている。我々は、ヒト脂肪細胞を培養し、IL-8の脂肪細胞からの分泌と、脂肪細胞でのインスリン作用に及ぼすIL-8の影響を検討し、興味深い知見を得ている。

本フォーラムでは、上記の我々のこれまでの研究結果を中心に最近の知見を交えて報告する。