

II. PPAR α と疾患

2. 動脈硬化とPPAR α

東京大学保健・健康推進本部 助教

田中 君枝

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学
教授

佐田 政隆

[Summary]

PPAR α は脂肪酸などをリガンドとする核内受容体であり、肝臓における脂質代謝を改善し、抗動脈硬化作用をもたらす。PPAR α は、血管を構成する内皮細胞、平滑筋細胞や、動脈硬化病変形成に関与する炎症細胞にも発現しており、それらへの直接作用によっても動脈硬化病変形成に抑制的に作用する。PPAR α リガンドであるフィブラートの臨床試験は、大部分がスタチンと併用されるため有意な心血管イベント抑制効果を認めにくい。高トリグリセリド血症など、症例によっては有効である可能性がある。最近では、エイコサペンタエン酸などにPPAR α を介する作用がある可能性が新規に示され、また、新たなPPAR α リガンドも開発されており、今後の研究の進展が期待される。

Key Words :

PPAR α □ 動脈硬化病変 □ 血管内皮細胞 □
血管平滑筋細胞 □ 炎症細胞

はじめに

peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) は、脂肪酸あるいはその誘導体をリガンドとする核内受容体蛋白であり、 α 、 β/δ 、 γ の3つのアイソフォームが知られている。このうちPPAR α は肝臓、腎臓、骨格筋に多く発現し、肝臓および骨格筋における脂肪酸代謝を調節している。PPAR α は血管、心臓にも発現しており、血管壁においては、血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cell; VSMC)、血管内皮細胞 (endothelial cell; EC)、単球/マクロファージのいずれにも存在し、脂質代謝改善による間接的作用に加え、血管壁への直接作用によっても、動脈硬化病変形成の病態に関与すると考えられている。

PPAR α の動脈硬化に対する間接的作用

PPAR α の内因性のリガンドとしては、食事由来の飽和脂肪酸や、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA) やエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid; EPA) などの不飽和脂肪酸、あるいはリポオキシゲナーゼやシクロオキシゲナーゼ経路によって産生される脂肪酸酸化代謝物が想定されている。PPAR α 活性化は肝臓や骨格筋の脂肪酸代謝を調節しており、脂肪酸のミトコンドリアへの