

プレス通知資料（研究成果）



日本医科大学
NIPPON MEDICAL SCHOOL



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



千葉大学
CHIBA UNIVERSITY

報道関係各位

2022年11月22日

日本医科大学
国立大学法人東京医科歯科大学
国立大学法人千葉大学

細胞内のコレステロールが炎症や動脈硬化を促進

～細胞内のコレステロール蓄積の抑制が抗炎症治療となる可能性～

【ポイント】

- ・ 動脈硬化の発症にマクロファージが重要です。
- ・ 本研究では、マクロファージが活性化すると細胞内にコレステロールが蓄積すること、薬剤を用いてコレステロールの蓄積を抑制するとマクロファージの炎症応答を抑制できることを明らかにしました。さらに、ヒト動脈硬化症において、単球/マクロファージ中のコレステロール量の増加は動脈硬化の重症度と相関することを明らかにしました。
- ・ この成果は、マクロファージ中のコレステロールを標的とした、新たな抗炎症治療・ならびに動脈硬化予防法の開発へと道を拓く可能性があります。

日本医科大学 生化学・分子生物学（代謝・栄養学）の早川清雄講師、大石由美子教授らの研究グループは、東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 有機生体材料学分野の田村篤志准教授、由井伸彦教授、千葉大学大学院医学研究院 疾患システム医学の眞鍋一郎教授との共同研究で、細胞内コレステロールの上昇がマクロファージの炎症応答に必須であること、また、コレステロールの蓄積を抑制する薬剤 PRX で動脈硬化が防ぐことができる可能性を新たに発見しました。

この研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (PRIME) 「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「細胞代謝が規定するマクロファージの多様性に基づく筋修復メカニズムの解明」（研究開発代表者：大石由

美子)、文部科学省科学研究費補助金等の支援のもと行われたもので、その研究成果は2022年11月22日正午(米国東部時間)、国際科学誌である *JCI Insight* 誌で公開されます。

【研究の背景】

動脈硬化は、低レベルの炎症が持続する「慢性炎症」を基盤に生じ、心筋梗塞や脳卒中の原因となります。高齢化社会を迎えた我が国においても、動脈硬化性心血管疾患は年々増加しています。これまで、血清コレステロール値のコントロールは動脈硬化の予防に重要であることがわかっていました。しかし、コレステロール値を完全に正常化しても予防出来ない例が数多く存在することから、新たな治療・予防法の開発が求められています。また、動脈硬化は無症状のうちに進行してしまうことが多く、血液検査で動脈硬化の進展を予測できる指標はありませんでした。

【研究成果の概要】

今回、大石教授らの研究グループは、慢性炎症に重要なマクロファージという免疫細胞が刺激を受けると、細胞内にコレステロールが蓄積されることを見つけました。また、溜まったコレステロール排出を促進する PRX (ポリロタキサン) という薬剤をマウスに投与すると、動脈硬化が起こりにくくなることを明らかにしました。また、ヒトにおいても血液中に存在する単球中のコレステロール量が、動脈硬化の重症度と関連することが明らかとなりました。

研究グループが着目したのは、マクロファージという免疫細胞の中に存在するコレステロールです。研究グループは、炎症を引き起こす刺激を受けるとマクロファージの細胞の中にあるリソソームという細胞内小器官にコレステロールが溜まることを見いだしました。さらに細胞内コレステロールの増加が、炎症を起こす刺激を細胞内に伝えることに必須であることが分かりました。マクロファージの細胞表面にある Toll 型受容体 TLR4 は、Myd88(*用語解説 1) というアダプタータンパク質を介して炎症の刺激を細胞内に伝えます。研究グループはコレステロールが Myd88 にある CRAC (CLR recognition/interaction amino acid consensus) 配列に結合して炎症のシグナルを増幅することを見いだしました。

PRX(*用語解説 2) という薬剤はリソソーム内のコレステロールの排出を促します。PRX を用いてリソソームへのコレステロールの蓄積を抑制すると、マクロファージの炎症応答を効果的に抑制することを見いだしました。動脈硬化になりやすいマウスに PRX を投与すると、動脈硬化部位におけるマクロファージによる炎症が抑制されて動脈硬化を抑制することができました。このことから、マクロファージの細胞内コレステロール蓄積を抑制すると、炎症や動脈硬化が抑制できる可能性が示唆されます。

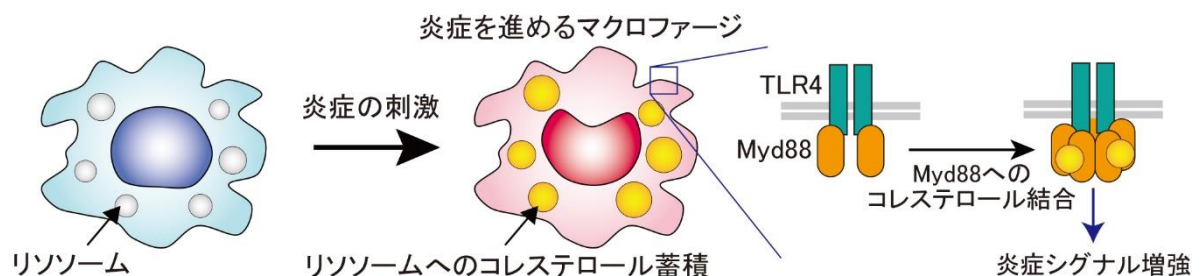
さらに、ヒトでは、頸動脈の壁の厚さを超音波で測定することによって動脈硬化の重症度を評価することができます。研究グループは、血液中に存在し、マクロファージに分化できる単球に着目しました。動脈硬化のある症例において、単球に含まれるコレステロールと頸動脈の壁の厚さを測定しました。その結果、動脈硬化が

重症であるほど白血球中のコレステロール量が高い傾向を認めました。このことから、マクロファージの細胞内コレステロール量は動脈硬化の重症度を予測するよい指標となる可能性があります。

【研究の意義・今後の展開】

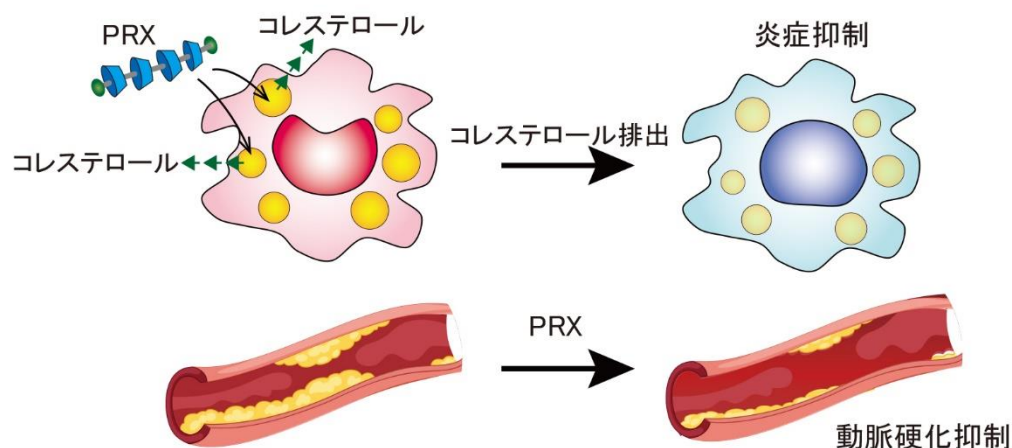
本研究では、細胞内のコレステロール蓄積を調節することによって、マクロファージの炎症応答を制御できることが明らかになりました。また、血液検査として単球中のコレステロールを測定すると、動脈硬化の重症度を診断できる可能性も示されました。これらは動脈硬化をはじめとした慢性炎症の新たな治療・予防標的となる可能性が示唆され、今後の展開が期待されます。

【図 1】



マクロファージは、炎症を引き起こす刺激を受けると、細胞の中にあるリソソームにコレステロールが溜まります。溜まったコレステロールは、細胞表面にある Toll 型受容体 TLR4 の下にある Myd88 に結合して炎症のシグナルを増幅し、炎症の刺激を細胞内に伝えます。

【図 2】



PRX という薬剤はリソソーム内のコレステロールの排出を促します。PRX を用いてリソソームへのコレステロールの蓄積を抑制すると、動脈硬化部位におけるマクロファージの炎症活性化を効果的に抑制し、動脈硬化を抑制することができました。

【用語解説】

1. Myd88 : 自然免疫応答において重要な役割を果たすアダプタータンパク質で、細胞質に存在する。インターロイキン1 や Toll 様受容体 (TLR) シグナルの伝達に不可欠で、コレステロールを直接結合するアミノ酸配列 (CRAC 配列) をもつ。
2. ポリロタキサン (PRX) : 多数の環状分子の空洞部に線状高分子が貫通した超分子ポリマーの総称。コレステロールに作用する β -シクロデキストリンを環状分子として利用し、リソソーム内で β -シクロデキストリンを放出する設計を施すことで、リソソーム内に蓄積したコレステロールの排泄を促すことが明らかになっている。

【論文情報】

雑誌名 : JCI Insight

論文タイトル : Activated metabolism of cholesterol and its binding to Myd88 via its CRAC domain are integral to the macrophage innate response

著者 : Sumio Hayakawa, Atsushi Tamura, Nikita Nikiforov, Hiroyuki Koike, Fujimi Kudo, Yinglan Cheng, Takuro Miyazaki, Marina Kubekina, Tatiana V. Kirichenko, Alexander N. Orekhov, Nobuhiko Yui, Ichiro Manabe and Yumiko Oishi

著者 (日本語) : 早川清雄、田村篤志、小池博之、工藤藤美、成英瀾、宮崎拓郎、由井伸彦、眞鍋一郎、大石由美子

DOI : <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138539>.

【研究に関するお問い合わせ】

日本医科大学
生化学・分子生物学 (代謝・栄養学) 教室
大学院教授 大石 由美子
TEL : 03-3822-2131 (内線 : 5238)
E-mail : y-oishi@nms.ac.jp

【本プレスリリースに関するお問い合わせ】

日本医科大学 学事部庶務課
E-mail : nms-shomuka@nms.ac.jp

国立大学法人東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
TEL : 03-5803-5833 FAX : 03-5803-0272
E-mail : kouhou.adm@tmd.ac.jp

国立大学法人千葉大学 広報室
TEL : 043-290-2018 FAX : 043-284-2550
E-mail : koho-press@chiba-u.jp