

解禁日時:平成 28 年 2 月 19 日(金)午後 7 時(日本時間)

# プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 2 月 17 日

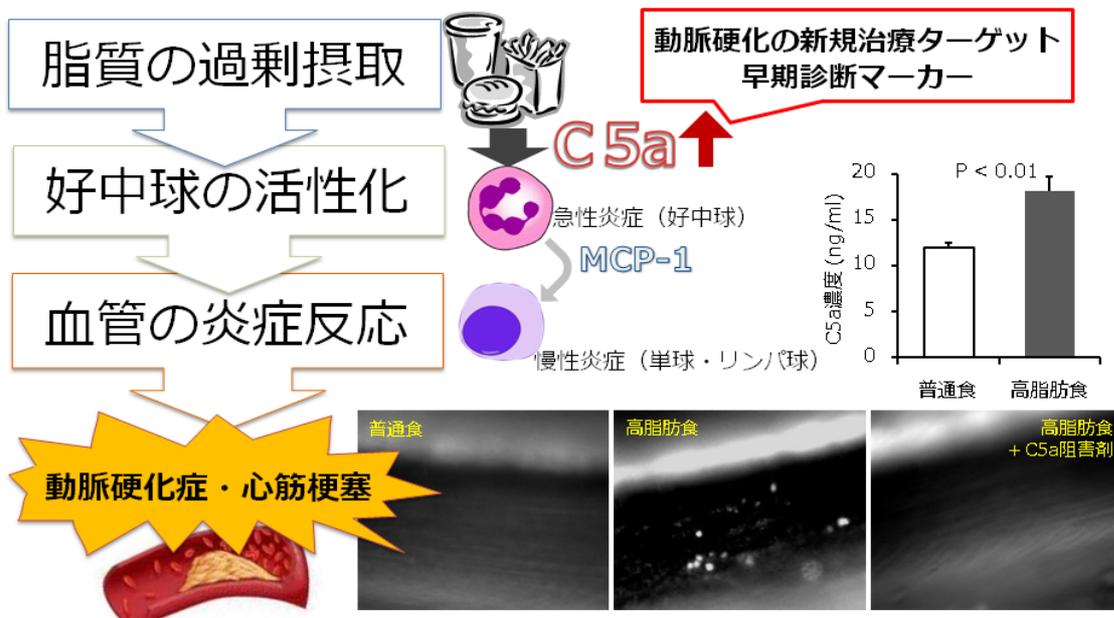
国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「脂肪の摂りすぎがなぜ動脈硬化を引き起こすのか、鍵分子を同定」 — 動脈硬化症治療の新たな分子標的の可能性 —

### 【ポイント】

- 過剰な脂肪摂取が動脈壁への好中球の接着をおこすことを発見しました。
- 好中球の活性化は C5a と呼ばれる分子が誘導することを発見しました。
- C5a 阻害剤は動脈硬化症の新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院血管代謝探索学分野・先進倫理医科学分野の大坂瑞子助教、吉田雅幸教授らの研究チームは、高脂肪食摂取による動脈硬化症の発症には好中球の活性化が重要であり、C5a と呼ばれる補体因子が鍵分子であることを世界で初めて明らかにしました。



過剰な脂質摂取は動脈硬化症の発症に関与し、血中のコレステロール値が高いと動脈硬化症・心筋梗塞のリスクが高まることが知られています。しかし、食事からのコレステロール摂取と動脈硬化症との関連についてはまだエビデンスが少なく、コレステロール摂取制限を撤廃する動きもみられています。つまり、食事からの脂

質の過剰摂取がなぜ動脈硬化症を引き起こすのか、その機序はまだ十分には分かっていません。吉田教授らは、高脂肪食の摂取によって好中球を活性化する C5a という分子が血液中に増加し、その結果、大血管に好中球の接着現象が誘導されることを見いだしました。C5aによって活性化された好中球はMCP-1と呼ばれる単球活性化因子を活発に産生し、慢性炎症としての血管炎症状態に移行することが分かりました。

さらに、C5a の中和抗体によって、好中球の活性化は抑制され、MCP-1 の産生も抑制されることから、C5a が脂肪摂取と血管炎症を結ぶ鍵分子であることが同定されました。

本研究により、C5a を標的とする新たな脂肪摂取由来の動脈硬化症の診断・治療戦略の開発が期待されます。この研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2016 年 2 月 19 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

### 【研究の背景】

過剰な脂質摂取は動脈硬化症の発症に関与するといわれ、血中のコレステロール値が高いと動脈硬化症・心筋梗塞のリスクが高まることが知られています。また、血中のコレステロールを低下させる薬剤は心筋梗塞のリスクも低下させることも知られています。しかし、食事からのコレステロール摂取と動脈硬化症との関連についてはエビデンスが少なく、食事からのコレステロール摂取制限を撤廃する動きもみられています。つまり、食事からの脂質の過剰摂取がなぜ身体に悪いのか、十分に分かっていませんでした。本研究チームは動脈硬化症につながる血管炎症を観察するため、生体内蛍光顕微鏡システムを開発し、マウス生体内大血管の白血球接着現象の可視化実験を行っていました。このシステムによって動脈硬化症モデル動物の大血管では白血球接着現象が亢進していることを見つけています。しかし、食事由来脂肪の影響のみが血管炎症を起こすかどうかは知られていませんでした。

### 【研究成果の概要】

本研究チームは、生体内観察システムを使って高脂肪食を与えた野生型正常マウスの大腿動脈を注意深く観察しました。すると、動脈硬化モデルマウスのような白血球接着が投与2週間後から徐々に起こっていることを見いだしました。この時点で高脂肪食を食べているマウスと通常食を食べているマウスの血液中のタンパク質を網羅的に比較解析してみると、高脂肪食マウスでは補体成分である C5a という分子が非常に高値であることが分かりました。補体は血液中に含まれ、感染症における病原菌排除や貪食能促進作用、好中球活性化作用など様々な炎症性疾患に関与していますが、高脂肪食や動脈硬化症との関連は知られていませんでした。さらに、C5a が好中球に作用すると単球走化因子として知られる MCP-1 の産生が亢進することが分かりました。これまで MCP-1 は脂肪細胞や単球で産生されることは知られていましたが、好中球で産生が亢進することは知られていませんでした。これらの結果における C5a の重要性を確認するため、C5a 受容体拮抗薬をマウスに投与し実験を行うと、大血管における白血球の接着は阻害され、血液中の MCP-1 の上昇も抑制されました。さらに、好中球のみが特異的に蛍光発色するマウスや好中球分画のみを特異的に除去する手技を用いてマウスの実験を行うと、高脂肪食負荷によって大血管に接着している細胞は好中球であることが明らかになりました。

## 【研究成果の意義】

今回、食事由来の脂肪摂取が好中球活性化を介し、血管炎症を惹起する機序を世界で始めて明らかにしました。この研究成果から C5a による好中球の活性化が血管炎症から動脈硬化症への進展に関与する可能性が考えられます。また、動脈硬化症だけでなく、血管炎症反応が関与するほかの病態の発症機序の解明への糸口となる重要な発見です。今後、本研究で同定された好中球活性化因子 C5a を標的とする新たな動脈硬化症・心筋梗塞の診断・治療戦略の開発が期待されます。

## 【付記】

本研究は、九州大学未来医療研究センター江頭健輔教授、熊本大学小児外科猪股裕紀洋教授、本田正樹助教らと共同で実施しました。

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

先進倫理医科学分野 吉田雅幸(ヨシダ マサユキ)

大坂瑞子(オオサカ ミズコ)

TEL:03-5803-4617 FAX:03-5800-3380

E-mail:masa.vasc@tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp