

動脈硬化の進行を促進するたんぱく質を発見

研究成果のポイント

1. 日本人の死因の第2位と第4位である心疾患、脳血管疾患のほとんどの原因は動脈硬化である。
2. 酸化されたコレステロールを取り込んだマクロファージが大量に血管に溜まっていくことが動脈硬化の原因となる。
3. マクロファージ内に存在するたんぱく質「MafB」は、マクロファージのアポトーシス(細胞死)を妨げることで、マクロファージの血管での蓄積を促進する。

国立大学法人筑波大学 医学医療系、生命領域学際研究センターおよび国際統合睡眠医科学研究機構 濱田理人助教、中村恵弥博士、高橋智教授らは、遺伝子発現を調節するはたらきを持つたんぱく質「MafB」が、白血球の一種であるマクロファージのアポトーシスを阻害することで、動脈硬化の病態を悪化させることを発見しました。

動脈硬化は、酸化コレステロールなどの脂質が血管の傷などから血管内皮下に溜まり、これを取り除くために血液中からやってきたマクロファージがその場に蓄積することで血管が狭くなってしまった病態です。しかしこれまで、マクロファージが血管内皮下にとどまる詳しい仕組みはよくわかっていませんでした。

今回、本研究グループは、マクロファージ内でMafBが酸化コレステロールからのシグナルを受け取り、マクロファージのアポトーシスを阻害していることを明らかにしました。同時に、動脈硬化モデルマウスの動脈硬化病変部でMafBのはたらきを抑えると、マクロファージのアポトーシスが誘導され、動脈硬化病態が顕著に改善することを突き止めました。さらに、その詳しいメカニズムとして、MafBがアポトーシス阻害たんぱくAIMの遺伝子発現を直接調節することを明らかにしました。これらの結果は新しい動脈硬化治療法開発の基盤につながるものと期待されます。

本研究は、筑波大学 島野 仁 教授、東京大学 宮崎 徹 教授、カルフォルニア大学 ピーター トントノズ 教授の協力を得て行われ、2014年1月20日(日本時間19時)付で科学雑誌 Nature Communicationsに公開されます。

* 本研究はJSPS科学研究費の助成を受けたものです。

研究の背景

免疫細胞の一つであるマクロファージは、外界から侵入した細菌などの有害なものに対して防衛的に働いたり、体内の老廃物などのゴミを取り除いたりして体をきれいな状態に保っています。しかし、動脈硬化症においてはマクロファージのこの機能がむしろ病態に悪くはたらくことがわかっています。動脈硬化では、高血圧や糖尿病などによって血管に負担がかかると、血中の脂質であるLDLコレステロールが血管内皮下に入り込み、酸化されます。この酸化されたLDLコレステロール（酸化LDL）は悪玉コレステロールとも呼ばれるように、周りの細胞に対して毒性を持つことから、これを取り除くためにマクロファージが集まってきます。過剰に酸化LDLが存在すると、それを取り込んだマクロファージ細胞内には酸化LDLの分解産物による油滴ができ、泡沫化します。これを泡沫細胞といいます。この泡沫細胞が蓄積することで血管内膜はどんどん厚くなり、動脈硬化が進行していきます（図1）。近年の解析により、動脈硬化初期病変の進行にはマクロファージのアポトーシスが関与していることがわかってきました。

転写因子^{注1)} MafBがマクロファージで発現していることは知られており、1990年代から多くの研究グループが精力的にMafBの機能解析を行ってきました。マクロファージにおけるMafBの具体的な機能は明らかになっていませんでした。そこで本研究グループは疾患に関連したマクロファージに注目し、MafBの機能の解明を行ってきました。

研究内容と成果

本研究に先立ち、本研究グループは、MafBが生体内でどのようなはたらきをするのかを調べるために、MafBを産生できないマウス（MafB欠損マウス）を2006年に作製しています（参考文献）。今回、さらに移植実験^{注2)}により血液細胞のみMafBを欠損した動脈硬化モデルマウスを作製し、動脈硬化の病態変化を検討しました。その結果、血液細胞MafB欠損マウスでは動脈硬化病変部の面積（脂肪の蓄積）が減少することが明らかとなりました（図2）。また、このマウスの病変部ではアポトーシスが増加しており、アポトーシス抑制たんぱくAIMの発現が著しく減少していました（図3A）。

さらに、MafBがどのようなシグナルを受けてAIMを制御しているのかを検討したところ、酸化コレステロールによって活性化された核内受容体型転写因子^{注3)} LXRがMafBを制御していることが、LXR欠損マウスの解析により明らかとなりました（図3B）。

このことから、酸化コレステロールからのシグナルをMafBが伝達し、マクロファージのアポトーシス阻害を行うことで、動脈硬化を進行させることが明らかとなりました（図4）。

今後の展開

MafBがAIM遺伝子の発現を調節する機構は今のところ動脈硬化病変部でのみ観察されていることから、このメカニズムをターゲットにした新しい動脈硬化治療法の開発が期待されます。

参考図

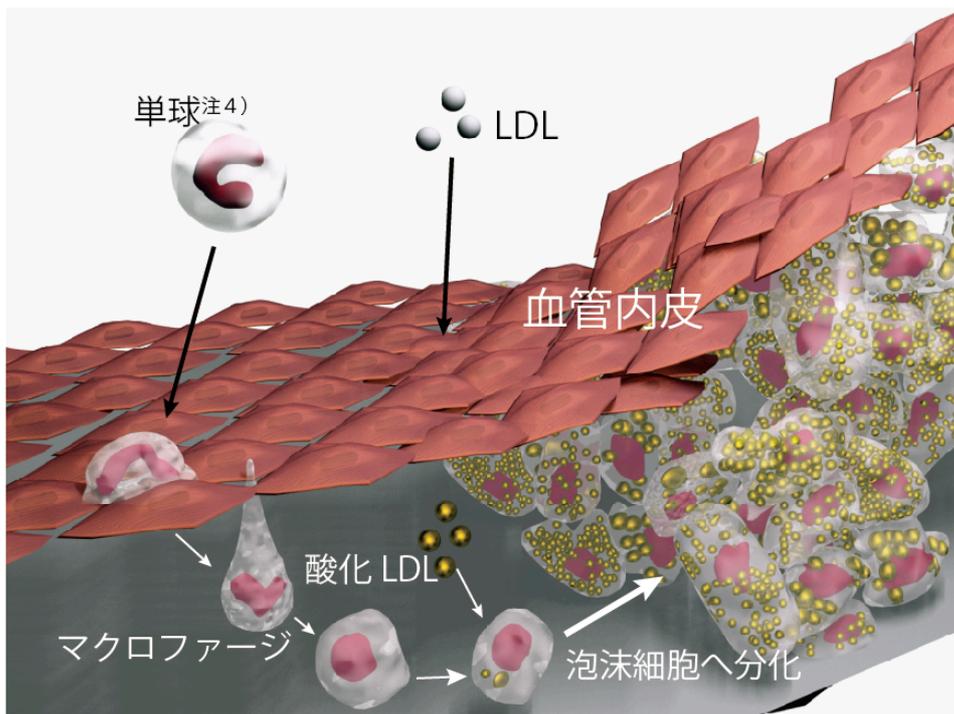


図 1. 動脈硬化の発症過程

酸化 LDL などの脂質を取り込んだマクロファージは泡沫細胞となり、血管内皮下に蓄積し、動脈硬化を発症する。

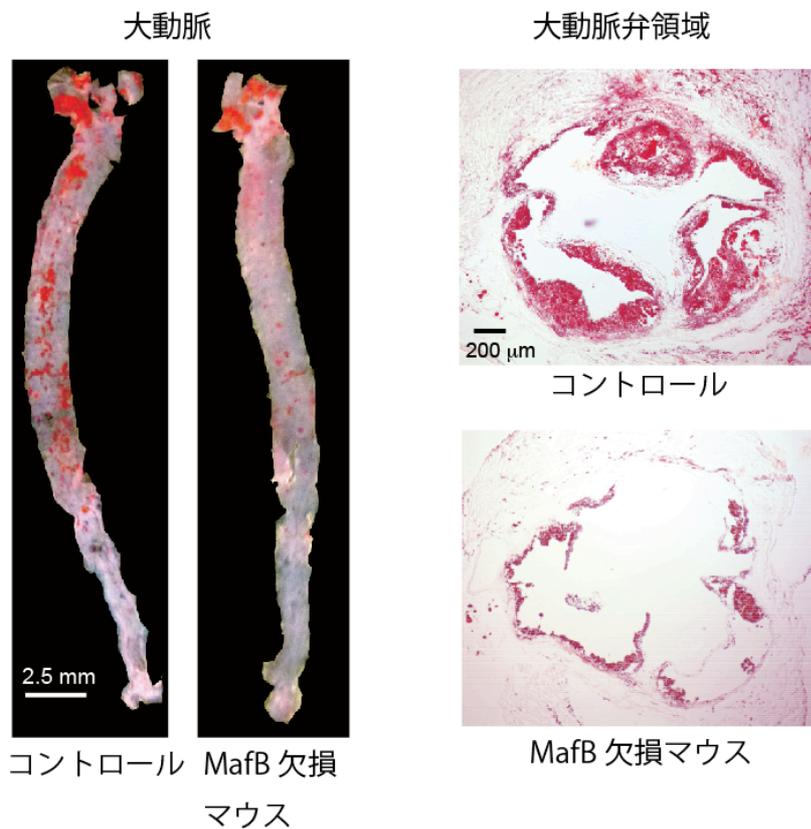


図 2. 動脈硬化誘導から 5 週間の大動脈 (左図) と、大動脈弁領域の脂肪を染色 (右図) した写真
MafB 欠損動脈硬化モデルマウスでは赤く染まった面積が減少した。

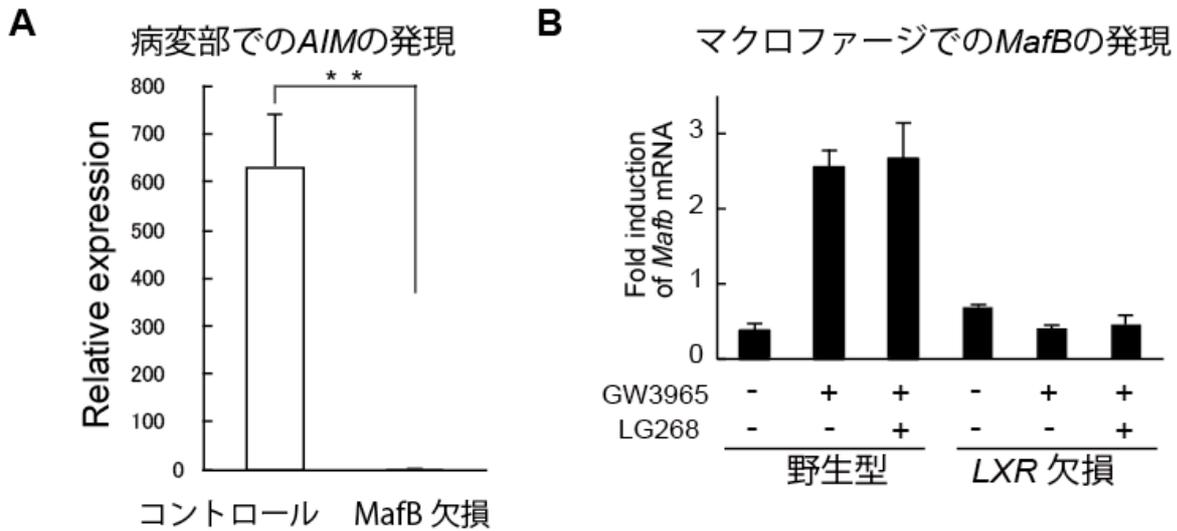


図 3. MafB はアポトーシス阻害因子 AIM を転写制御し、MafB 自身も転写因子 LXR により制御を受けている

(A) 動脈硬化病変部における AIM の発現は MafB 欠損動脈硬化モデルマウスにおいて顕著に減少した。(B) LXR を活性化するアゴニスト^{注5)} をマクロファージにくわえると、MafB の発現は野生型マクロファージで上昇するが、LXR 欠損マクロファージでは上昇がみられない。

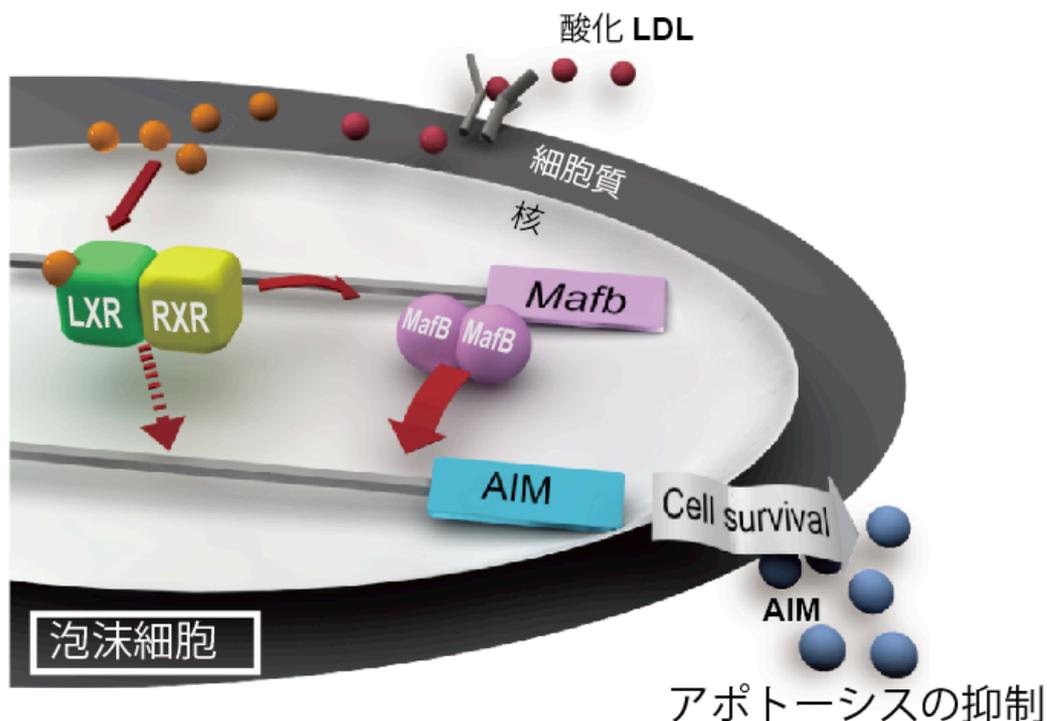


図 4. 動脈硬化病変部でのマクロファージ (泡沫細胞) のアポトーシス制御 (動脈硬化悪化) メカニズム

酸化 LDL からのシグナルにより活性化した LXR が MafB のたんぱく発現を促し、さらに MafB が AIM 遺伝子の発現を制御することによって、泡沫細胞のアポトーシスを起こりにくくさせている。

用語解説

注1) 転写因子

DNA の特定の部位に結合し、標的遺伝子のスイッチをオンにしたりオフにしたりする。

注2) 移植実験

X線を照射することにより動脈硬化モデルマウスの造血系細胞を破壊し、そこに MafB 欠損マウス由来の造血幹細胞を多く含む胎児肝臓細胞を静脈注射により移植した。移植後 2 ヶ月以上経つとほぼ完全に MafB 欠損マウス由来の血液が置き換わる。

注3) 核内受容体型転写因子

転写因子の一種であるが、それ自体がある特定のホルモンや分子と結合することにより活性化されて遺伝子の発現を制御する。例えば、LXR は酸化 LDL の分解産物オキシステロールと結合することにより、標的遺伝子の発現を調節することが明らかとなっている。

注4) 単球

血液中に存在するマクロファージに分化する前段階の白血球。単球が血管外の組織に遊走するとマクロファージに分化する。

注5) アゴニスト

特定の核内受容体型転写因子を活性化させる化合物。例えば、GW3965 は LXR を特異的に活性化することができる。

参考文献

Moriguchi T, Hamada M, Morito N, Terunuma T, Hasegawa K, Zhang C, et al. "MafB is essential for renal development and F4/80 expression in macrophages." *Mol Cell Biol*. 2006 Aug;26(15):5715-27.

掲載論文

【題名】 "MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam cell apoptosis"

(MafB は泡沫細胞のアポトーシスを抑制することで、動脈硬化を促進する。)

【掲載誌】 *Nature Communications*

問合わせ先

高橋 智 (たかはし さとる)

筑波大学 医学医療系 教授

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

E-mail: takahashi.satoru.ga@u.tsukuba.ac.jp

Tel: 029-853-7516

濱田 理人 (はまだ みちと)

筑波大学 医学医療系 助教

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

E-mail: hamamichi@md.tsukuba.ac.jp

Tel: 029-853-6963