

論説

C 反応性蛋白と動脈硬化：新たな洞察

ドイツ ウルム大学 第二内科

Jan Torzewski

今月号の American Journal of Pathology (米国病理学雑誌) で、C 反応性蛋白 (CRP) と動脈硬化の分野において大変重要なカギとなる論文が筑波大学病理学範グループによって発表された。この分野では、CRP は現在、心血管病研究において最も活発な議論がされている。何故この論文で示したような CRP の作用に対してこのような多くの関心が寄せられているのか。その理由は、以下に要約する通りである。

まず1つめに、CRP は、心血管疾患発症の予測因子として非常に有用であることが既に実証されていることである。

2つめには、CRP はどうやら予測因子としてだけでなく、心血管疾患の危険因子である可能性を有すること、すなわち、CRP は動脈硬化の発症に直接関係しているかもしれない、ということである。

3つめは、もしも CRP が本当に心血管疾患の危険因子であるなら、CRP は創薬の標的となり得る、そして、CRP 値の低下治療が、心血管疾患の一次予防および二次予防における新たな手段として用いられる可能性が生じる、ということである。

これらのことは、医学領域のみならず社会経済的にも多大な影響を及ぼす可能性を秘めているのである。他の活発な研究分野と同様に、心血管疾患における CRP の役割に関して様々な一致しない見解が出され、活発な議論がなされている。そして、このような多様な意見がある背景には、上に挙げた3つの点が存在している。

1つめの、CRP の心血管疾患の予測因子としての役割については、おおよその見

解の一致が見られており、その科学的な証拠としても、いくつかの大規模かつ正確に検討された試験の結果が報告されている。American Heart Association (米国心臓学会)は既に、心血管疾患の発症予測に関するガイドラインの中で、CRP 値の測定を採用している。しかしながら、少数の国の研究において、CRP 値と心疾患発症との間に強い関連性は見られなかったという結果が得られ、他の予測因子と比し、CRP の予測因子としての重要性を疑問視する研究者も現れ始めた。

2つめの点、すなわち、CRP が心疾患発症の危険因子では、という仮説に関しては、現在のところ、国際的な見解の一致は皆無である。CRP が動脈硬化と関係するという仮説は1982年に初めて提唱され、その当時の研究者たちは、LDL と CRP との間に関連性があることを実証してみせた。その報告については最近になって、他の研究者らによる様々な種類の LDL を用いた研究により、その報告が正しかったことが確認されている。しかし、初めてその仮説を提唱した研究グループがそれから3年後の1985年、CRP がヒト、および、ウサギのどちらの動脈硬化病変部にも存在していなかった、という論文を発表したことにより、科学的な関心は薄れていってしまった。その数年後、他の2グループによって報告された、ヒトの病変部に CRP が存在した、という小さな論文は完全に無視されていた。科学的な関心が再び蘇ってきたのは、それからおよそ15年後、疫学的な調査により CRP が心疾患発症の予測因子であることが立証されてからであった。

ヒトの動脈硬化病変部において、補体を活性化する因子の検索を行った1998年、CRP が実はヒトの動脈硬化病変の各段階において幅広く存在し、活性化した補体分子と一致した局在を示していることが発見された。この発見はその後、様々なグループによって確認され、それがきっかけとなり多くの研究者が CRP と動脈硬化との関連性についての研究を行うようになり、CRP が動脈硬化と関係の深い細胞である単球/マクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞のそれぞれを活性化することが明らかにされていった。しかし、これらの多くの研究には、実は決定的な問題が存在していた。これらの研究にはすべて市販された精製 CRP が使用されていたのだが、この精製 CRP には、リポポリサッカライド (細菌の持つ多糖類)、アジ化ナトリウム等が混入していたのだった。実際、最近の報告で、血管内皮細胞への CRP の作用を示した論文のほとんど全てが、実は CRP

自身ではなく上記に示したような物質の汚染による作用であることが明らかになっている。このような状況のために、CRP による血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の活性化作用というのは生物学的に納得のいくものではなく、分子的な解釈が欠けていると言わざるを得ない。

ある疾患に対する、ある分子の役割を理解するために最も適した方法は、その分子の生理学的な機能について再検証することであろう。CRP は、そもそも古い免疫分子であり、抗体と同じような多くの機能的特徴を有している。その機能を挙げると、CRP は様々なリガンドに結合する (LDL や変性 LDL を含む)、補体を活性化する、生物学的な分子をオプソナイズする、そして $Fc\gamma$ 受容体群と結合し情報伝達を行う、などである。CRP と補体は、免疫機能の進化過程のごく早期から存在し、それは単球/マクロファージと同時期である。したがって、血管生物学的および動脈硬化における CRP の標的細胞を考えた際、単球/マクロファージが有力ではないかと考えるのは自然であり、一方で血管内皮細胞や血管平滑筋細胞ではなさそうだとすることがわかってくる。その仮説を裏付けるかのごとく、ヒトの動脈硬化病変において、CRP が単球/マクロファージや泡沫細胞と一致した局在を示すという報告が存在する。それに加えて、CRP と補体分子は、単球/マクロファージを遊走させる働きを持ち、またそれらの単球/マクロファージは $Fc\gamma$ 受容体や補体の受容体を高レベルに発現しているのである。これらの事実から推測すると $Fc\gamma$ 受容体や補体は、CRP による LDL のオプソナイズとも関係していると考えられることもできる。

したがって、LDL、CRP、補体、そしてマクロファージらとの相互作用は、動脈硬化の発生段階において、血管壁での炎症過程を巧みに調節しているのでは、という仮説が浮上してくる。

生体内での研究成果と細胞での実験結果が矛盾することはよくある。ここで私は実験モデルに関する重要な点について言及しておきたい。それは、現在最も幅広く使用されている動物モデルであるマウス、は、CRP 機能研究においては適さない、ということである。なぜなら、マウスにおいて CRP は急性相反応物質としての機能を有さないからである。この問題を解決するために、ヒトの CRP を過剰発現した遺伝子改変マウスが作製され、心血管疾患と CRP との関連性に関する研究に用いられた。最初の 2 つの論文では、動脈硬化、急性心筋梗塞の

発症に対して CRP が強く関係しているという結果が得られたが、最近の2つの報告では、何の効果も見られなかった。これらのうち、どちらの報告が正しいのかを判断するのは非常に難しい。なぜなら、このマウスモデル自身がいくつかの問題を抱えているからである。ヒト CRP はマウスにとって外来の抗原であるため、マウス体内での免疫機能に対する作用を考えた際、多くの不明な現象が生じる可能性がある。このような問題は、動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスとヒト CRP マウスを掛け合わせた実験でさらに複雑なものとなる。なぜなら ApoE 欠損マウスは、補体系の機能が完全に欠損しているのである。簡単に言ってしまうと、このようなモデルの実験系を確立することには価値があるが、このモデルで、ヒトの動脈硬化に対して CRP が積極的な作用があるかという疑問に答えるのは、非常に難しい。

このような現状の中で、今月号の *American Journal of Pathology* に掲載された範グループによる論文は、非常に興味深い。著者らは、確立された動脈硬化モデル動物であるコレステロール負荷ウサギおよび WHHL ウサギ(遺伝的な高脂血症モデル)を用いて、動脈硬化に対する CRP の作用について検討を行った。興味深いことに、用いられた動物は、あのウサギである。20 年以上前、この問題に関する関心を失わせる原因となったあの動物が、今現在、我々の興味を強く惹き付けているのである。この分野の専門家として、著者らは3つの主要な結果を示した。1つは、高脂血症ウサギにおいて、CRP が著しく増加していることである。2つめは、増加した CRP は、これらの動物の動脈硬化病変と強い相関関係にあったことである。3つめは、CRP はウサギの動脈硬化病変において幅広く存在しており、その CRP は動脈壁内で作られたのではなく、循環中から浸み込んだものということである。これらの結果はコレステロール負荷ウサギと WHHL ウサギの両方で同様に観察されており、ひとつひとつの解析結果は、非常に多くのウサギを用いて確認されている。確かに、この論文では CRP の上昇が動脈硬化発症の原因かどうかは明らかにされていないし、ウサギにとって CRP が急性相反応物質として作用していることは既知ではあるものの、他の機能については不明な点が多いというのも事実である。

しかしながら、この論文では、私がこの解説文の初めの方に書いた3つの点の、

3番目の問題を解決しうる重要なヒントを与えてくれている。つまり、薬剤による CRP 値の低下が動脈硬化の改善につながるのか？という点である。現在、CRP 低下の戦略として、以下に示す4つが考えられている。1)肝臓における CRP 合成の転写抑制、2)アンチセンス法、3)CRP による補体活性化の阻害、4)CRP 受容体の阻害。製薬企業は現在、これらの戦略に基づいた検討を行っている。この、**範グループにより今月号の American Journal of Pathology に掲載された論文は、今後の CRP 抑制剤の開発のための有力な動物モデルを提示していると言える。さらに、もしこれらの薬剤が LDL 値に影響がない時には、動脈硬化に対する CRP と LDL それぞれの独立した作用を明らかにすることが出来るだろう。最後に、これらのウサギモデルは、様々な CRP 抑制治療の有効性、特異性、そして毒性などを明らかにする上でも適したモデルとなるだろう。**

動脈硬化に対する CRP の作用について相反する論説や結果が存在することを認識しつつ、一人の循環系内科医としての私的な解説を終わりにしたいと思う。我々は、動脈硬化治療を目的とした CRP 低下治療を行うべきである。さもないければ、心血管疾患に苦しむ患者を救うチャンスを逃すことになるかもしれない。