

[PRESS RELEASE]

2005年9月21日
筑波大学人間総合科学研究科

動脈硬化性疾患の予防・治療における新たな展開 -標的としてのC反応性蛋白

概要

C反応性蛋白(CRP)は、その血中濃度から心筋梗塞や脳梗塞の発症する危険性を予測できるマーカーとして、現在、世界的に注目されているが、これらの疾患の基盤をなす動脈硬化と、CRPとの関連性についてはこれまで不明であった。今回、筑波大学人間総合科学研究科(基礎医学)の範江林助教授らは、CRPと動脈硬化との間に密接な関係があることを動物モデルにより明らかにした(American Journal of pathology, 9月22日発表)。これによりCRPは、単なる予測因子として診断や経過観察に用いられるだけでなく、疾患発症の予防・治療における標的として有用である可能性が示された。

背景

心筋梗塞や脳梗塞といった、動脈硬化を基盤として起こる血管疾患は、世界の死因のおよそ3割を占め、日本においてもほぼ同様の傾向を示している。これらの疾患の代表的な危険因子として高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙が知られており、危険因子を多く有する患者が高率に疾患を発症し、死亡もしくは重篤な後遺症に苦しむことが明らかにされてきた。しかしながら、実際に心筋梗塞を発症した患者を詳細に解析すると、上に示したような危険因子を全く持たないのに発症した患者が、全体の約2割にも上ることが明らかとなった。そのため、疾患の発症に関わる新たな容疑者の搜索は、これらの疾患の犠牲者を減らす上で非常に重要である。C反応性蛋白(CRP)は、近年、その血中濃度が高い患者において高率に心筋梗塞を発症することが明らかにされ、疾患発症の予測因子として大きな注目を集めている。しかしながら、心血管に爆弾を抱える患者の血中で、大量のCRPは、野次馬のように「ただいる」だけなのか、それともCRP自身が積極的に動脈硬化に関係し、疾患の発症に直接影響しているのか

という疑問は、これまで明らかにされていなかった。

研究の概要

範助教授は、20年以上にわたり、動脈硬化の発症メカニズムに関する研究を精力的に行っており、ここ数年は遺伝子改変ウサギという世界でも大変ユニークなモデルを駆使した独創的な研究を行い、この分野において世界をリードする存在となっている。今回の研究では、動脈硬化の疾患モデルとして確立された2種類の高脂血症ウサギと、心筋梗塞を発症した患者の冠動脈を用いて、動脈硬化とCRPとの関連性について詳細な検討を行った。その結果、高脂血症ウサギにおいて、動脈硬化が強いウサギほど血中にCRPが多いことが明らかになった。またウサギおよび患者の血管において、動脈硬化の起こっているその場にCRPがいるのかどうかを探索し、CRPがほとんどの動脈硬化病変内に存在することを発見した。また、これらのCRPがいったいどこから来たのかを解明するために、体の様々な臓器におけるCRP遺伝子の発現を調べあげ、その結果、CRPは肝臓のみで作られており、そこから血中に放出されていることを明らかにした。動脈硬化の現場では様々な細胞が悪事を働いているが、その主犯格としてマクロファージと呼ばれる細胞がよく知られている。以前の報告で、このマクロファージが動脈硬化の場でCRPを大量に作り出していることが、他の研究グループにより示されていた。今回の範助教授らの研究では、過去の報告の何倍もの数のマクロファージを精査したところ、マクロファージがCRPを作っているという証拠は得られず、CRP産生に関してはマクロファージは無罪であることを示す結果となった。

研究結果の意義と展望

以下に示す3つの大きな成果をあげることができた。

1. CRPは動脈硬化や心筋梗塞の発症するまさにその場所に大量に居合わせていることを明らかにし、患者の血中をただ流れているマーカーとしてだけでなく、積極的に疾患の発症に関わっている可能性を提示することとなった。
2. 動脈硬化の病巣に存在するCRPは肝臓で合成されたものが血液を通じて流れ込んでいることを発見し、CRPを予防や治療の標的とする際には肝臓での合成を抑えるのが最も重要だと提言した。
3. CRPを低下させる治療法や薬剤の開発を行う上で、今回用いたような疾患モ

デルウサギが大変有用であることを示した。

これらの成果により、心筋梗塞発症の新たな危険因子の存在を示唆することになっただけでなく、CRP が心筋梗塞や脳梗塞の予防および治療における新たな標的となった際には、その標的に対する具体的な戦略を立てる上で大変重要な情報を今回提示したことになる。

今後は、CRP と動脈硬化との関連性について、より詳細に因果関係を明らかにするために、新たな遺伝子改変モデルウサギの開発を行っていくことを計画している。

市場性について

現時点では推測の域を出ないが、小さなスケールで考えると CRP 薬剤開発の際に製薬企業が我々のウサギモデルを使用する可能性が考えられ、より大きく見ると、CRP 低下治療が心筋梗塞発症の抑制につながるようになった場合、日本国内にとどまらず、世界の心筋梗塞および脳梗塞患者の減少につながり、CRP 低下薬販売による利益のみならず先進諸国の医療費負担の軽減も生じるなど、結果として社会経済にもたらす効果は計り知れない。

発表雑誌

American Journal of Pathology (米国病理学雑誌)

<<本件に対するお問い合わせ>>

筑波大学人間総合科学研究科 (基礎医学) 助教授 範 江林

電話 : 029-853-7462

E-mail: J-LFAN@md.tsukuba.ac.jp
