

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門
氏 名	永島 秀一
研究テーマ	組織特異的遺伝子改変技術を用いたコレステロール合成阻害の多面的作用の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

コレステロール合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素(HMGCR)の阻害薬スタチンは強力な血中リポ蛋白代謝改善作用を有し、これまで動脈硬化症の治療に広く使用されている。スタチンには、血中コレステロール低下作用とは独立した、動脈硬化巣を構成する細胞のコレステロール合成を直接阻害して、動脈硬化を抑制する多面的効果の存在が推定されているが、このメカニズムは十分に明らかではない。

申請者の研究グループでは発生工学的手法を用いて、種々の臓器特異的にHMGCR欠損マウスや、コレステロール合成経路の下流に位置するスクアレン合成酵素(SS)欠損マウスを作製し、報告してきたが、本申請研究ではコレステロール合成阻害による動脈硬化病変への多面的効果を明らかにするためにマクロファージ特異的にHMGCR及びSS欠損マウスを作製し、解析することを目的とした。

現時点までの結果は、マクロファージ特異的HMGCR欠損マウスにおいては、骨髄由来単球からマクロファージへの分化能の低下、遊走能の低下、及びマクロファージの増殖能の低下がみられた。動脈硬化モデルマウスへ交配した場合、対照と比較して、血中脂質に変化が見られなかったが、動脈硬化病変は40%もの減少がみられた(図)。

図. 本研究でこれまでに得られたコレステロール合成経路抑制の臓器特異的な作用と今後の展開

マクロファージ特異的HMGCR欠損



- ・骨髄由来単球からマクロファージへの分化能の低下.
- ・マクロファージの遊走能・増殖能の低下.
- ・動脈硬化巣の40%の減少.

マクロファージ局所のみでの新たな動脈硬化病変形成機序の発見

今後の展開として、マクロファージ局所におけるコレステロール合成経路阻害によって動脈硬化病変減少の作用点の詳細が判明すれば、スタチンより効率的に動脈硬化を抑制できる新規治療法の発見が期待できる。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年7月10日 ～7月11日	日本動脈硬化学会総会・学術集会、坂井 謙斗、マクロファージ特異的 HMG - CoA 還元酵素欠損マウスにおける抗動脈硬化作用の解析。
2	2014年7月10日 ～7月11日	日本動脈硬化学会総会・学術集会、永島 秀一、肝臓特異的スクアレン合成酵素欠損マウスの血中・肝脂質代謝と肝機能の検討。
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		