

研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学 医学部附属病院 検査部
氏 名	蔵野 信
研究テーマ	リゾリン脂質に注目したリポ蛋白学の発展

- ・ 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)

本研究は、リゾリン脂質が、残存リスクの問題、リポ蛋白の多面的効果に関与している可能性を明らかにし、またリポ蛋白代謝により、リゾリン脂質の動態にどのように影響しているか、ということについて研究を深め、(1)リゾリン脂質の観点から、残存リスク克服のための理想的な治療法の提議および新しい創薬のターゲットの提唱する、(2)腎疾患、感染症、血栓症など、コレステロール転送・逆転送系以外に、リポ蛋白学の新たな医療応用分野の開拓することを目的とする。

【研究成果1】動脈硬化と関連するリポ蛋白の酸化あるいは糖化により、HDL の多面的効果を担うと想定されているスフィンゴシン 1-リン酸(S1P)が低下すること、LDL 中の催動脈硬化作用を持つリゾホスファチジン酸(LPA)、LPA の前駆体であるリゾホスファチジルコリン(LPC)、炎症惹起作用のあるリゾホスファチジルイノシトール(LPI)が著明に増加した。このことから、リポ蛋白の酸化、糖化は、HDL の抗動脈硬化作用を弱め、LDL の催動脈硬化作用を強めるリゾリン脂質変化を来すことが分かった。

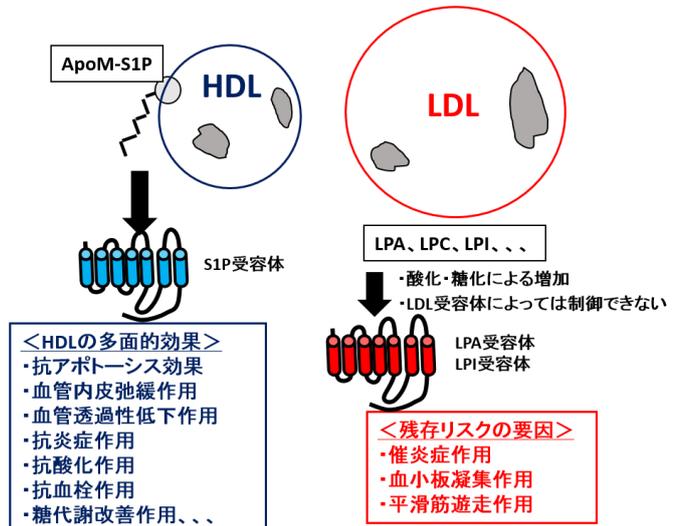
【研究成果2】LDL 受容体の過剰発現により、抗動脈硬化作用を持つ S1P は低下し、一方で、催動脈硬化作用を持つリゾリン脂質はほとんど変化しなかったことから、リゾリン脂質の変化が、スタチン投与後の残存リスクの一因である可能性が示唆された。また、エゼチミブの標的である NPC1L1 を肝臓で過剰発現させると、抗動脈硬化作用を持つ S1P、リゾホスファチジルグリセロール(LPG)、催動脈硬化作用を持つと考えられる LPI が増加するといった著しいリゾリン脂質プロファイルの変化が認められ、スタチンとエゼチミブは、LDL コレステロールはともに低下させたとしても、そのリゾリン脂質に対する影響が異なる可能性が考えられた。

【研究成果3】S1P の輸送体であるアポ蛋白 M(ApoM)を用いた検討にて、S1P/ApoM は、糖尿病性腎症、IgA 腎症、敗血症の各々の疾患モデルマウスにおいて保護的な作用を発揮しており、疫学的に指摘されている腎疾患あるいは敗血症の予後と HDL の関連を説明できると考えられた。

【研究成果4】中枢神経系にも S1P/ApoM が存在し、炎症性疾患との関連が指摘されている IL-1 β やアルツハイマー病の病因と考えられているアミロイド β を増加させ、中枢神経系では生体にとって害となる作用を持っている可能性が示唆された。

このように、大循環系において、S1P/ApoM はコレステロールハンドリング以外の HDL の動脈硬化性疾患および動脈硬化性疾患以外の疾患に対する多面的効果を説明できることが分かり、今後 S1P/ApoM を用いた HDL の多面的効果の検査医学的応用、治療医学的応用が望まれる。一方、LDL についても、リゾリン脂質がスタチン投与後の残存リスクに関与している可能性が示唆された。さらには、中枢神経系のリポ蛋白の機能にもリゾリン脂質が関与している可能性があり、アルツハイマー病をはじめ治療法の乏しい中枢神経系疾患にもリゾリン脂質に注目してリポ蛋白学を医療応用することが期待できる。

図:リゾリン脂質によるリポ蛋白学の発展



研究助成 2015—生活習慣病領域—
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	東京大学 医学部附属病院 検査部
氏	名	蔵野 信

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 掲載年次順(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。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Takahashi C, Kurano M, Nishikawa M, Kano K, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Shimizu T, Aoki J, Yatomi Y. Vehicle-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression. J Atheroscler Thromb. 2017 Sep 1;24(9):954-969. 査読有
2	Kurano M, Nishikawa M, Kuma H, Jona M, Yatomi Y. Involvement of Band3 in the Efflux of Sphingosine 1-Phosphate from Erythrocytes. PLoS One. 12(5):e0177543, 2017 査読有
3	<u>Kurano M</u> , Hara M, Ikeda H, Tsukamoto K, Yatomi Y. Involvement of CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) in the Shift of Sphingosine-1-Phosphate Among Lipoproteins and in the Modulation of its Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 37(3):506-514, 2017 査読有
4	<u>Kurano M</u> , Kano K, Dohi T, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Ohkawa R, Ikeda H, Miyauchi K, Daida H, Aoki J, Yatomi Y. Different origins of lysophospholipid mediators between coronary and peripheral arteries in acute coronary syndrome. J Lipid Res. 58(2):433-442, 2017 査読有
5	<u>Kurano M</u> , Hara M, Nojiri T, Ikeda H, Tsukamoto K, Yatomi Y. Resveratrol Exerts a Biphasic Effect on Apolipoprotein M. Br J Pharmacol. 173(1):222-33, 2016. 査読有
6	Emoto S, <u>Kurano M</u> (equal contribution), Kano K, Matsusaki K, Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, Aoki J, Kitayama J, Yatomi Y. Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. J Lipid Res. 58(4):763-771, 2017 査読有
7	<u>Kurano M</u> , Tsukamoto K, Kamitsuji S, Kamatani N, Hara M, Ishikawa T, Kim BJ, Moon S, Jin Kim Y, Teramoto T. Genome-wide association study of serum lipids confirms previously reported associations as well as new associations of common SNPs within PCSK7 gene with triglyceride. J Hum Genet. 61(5):427-33, 2016 査読有
8	Kurano M and Yatomi Y. Sphingosine 1-Phosphate and Atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2017, in press 査読有

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	2017年6月15日	第59回 日本脂質生化学会. 蔵野 信、可野 邦行、小林 玉宜、青木 淳賢、矢富 裕. リポ蛋白代謝・修飾によるグリセロリゾリン脂質の変動
2	2016年12月3日	第56回 日本臨床化学会年次学術集会. 蔵野 信, 矢富 裕. リコンビナントアポ蛋白 M を利用した多臓器不全に対する新規治療法の開発.
3	2016年10月8日	第31回 日本糖尿病合併症学会. 蔵野 信, 塚本 和久, 矢富 裕. アポ蛋白 M の抗糖尿病性腎症作用.
4	2016年9月2日	第63回 日本臨床検査医学会学術集会. 蔵野 信, 矢富 裕. IgA 腎症におけるスフィンゴシン 1-リン酸の役割.
5	2016年7月15日	第48回 日本動脈硬化学会学術集会. 蔵野 信, 清水 知, 五十嵐 浩二, 原 眞純, 塚本 和久, 矢富 裕. 2型糖尿病患者におけるリゾリン脂質関連蛋白と合併症の関係.
6	2016年6月18日	第38回 日本血栓止血学会学術集会. 蔵野 信, 常山 幸一, 常名 政弘, 矢富 裕. アポ蛋白Mを用いた播種性血管内凝固症候群, 多臓器不全の新規治療法の開発.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	現在投稿中	<i>Biochim Biophys Acta.</i> “Apolipoprotein M Protects Lipopolysaccharide-induced Septic Mice from Death and Organ Injury”
2	2017年下半期	<i>J Am Soc Nephrol</i> “Apolipoprotein M protects IgA nephropathy through S1P receptor 1, 3 in mice”
3	2018年上半期	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> “Oxidation or glycation of LDL modulates pro-atherosclerotic lysophospholipids contents”
4	2018年下半期	<i>J Clinical Investigation.</i> “Apolipoprotein M attenuates diabetic nephropathy”