

解禁時間（ラジオ・テレビ・WEB）：2021年2月24日（水）午後7時（日本時間）
（新聞）：2021年2月25日（木）付 朝刊

Press Release



神戸薬科大学
Kobe Pharmaceutical University

No.KPUnews202008

2021年2月24日

各報道機関 御中

動脈硬化症の新たな発症・進展メカニズムの発見

～血管壁のコンドロイチン硫酸鎖が動脈硬化症の発症・進展に関わることを証明した**世界初**の成果～

日本人の死亡原因の約25%を占める脳卒中や心疾患は、動脈硬化症によって引き起こされます。動脈硬化症は血管壁に脂質が溜まることによって引き起こされますが、その詳細なメカニズムについてはまだわかっていません。動脈硬化症を悪化させる高血圧、糖尿病や脂質異常症といった疾患自体のコントロールは、さまざまな薬によって可能となりつつありますが、依然として脳卒中や心疾患が増加している事実を踏まえると、動脈硬化症自体を標的とした新たな治療戦略の確立が急務です。

今回、私たちは血管壁に存在する糖鎖の一種であるコンドロイチン硫酸鎖が動脈硬化の発症や進展に重要な役割を果たすことを発見しました。コンドロイチン硫酸鎖はもともと血管にあります。動脈硬化症のきっかけとなるコンドロイチン硫酸鎖は長さが伸びると、脂質と結合しやすいコンドロイチン硫酸鎖に変化します。このコンドロイチン硫酸鎖の長さを調節する酵素であるChGn-2の働きを抑制することで動脈硬化症の発症・進展を抑えることができました。これらの成果をまとめた論文がアメリカ心臓協会の学術誌であるArteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB) に日本時間2021年2月24日午後7時に掲載されますので、報告いたします。

今回の発見は、血管に脂質が沈着する新しいメカニズムを明らかにした画期的な成果です。将来的には動脈硬化症に対して、血管のコンドロイチン硫酸鎖をターゲットとした新しい診断法や治療法の開発につながることを大いに期待されます。

＜研究に関する問い合わせ＞

神戸薬科大学 臨床薬学研究室

担当者名 教授 江本 憲昭

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7536(教授室直通)

E-mail: emoto@kobepharma-u.ac.jp

＜報道に関する問い合わせ＞

神戸薬科大学 企画・広報課

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>

【発表者】

神戸薬科大学

臨床薬学研究室 江本 憲昭 教授、八木 敬子 (元) 講師

生化学研究室 北川 裕之 教授、灘中 里美 准教授

医療薬学研究室 力武 良行 教授、佐々木 直人 准教授

薬品化学研究室 宮田 興子 学長

【研究成果のポイント】

- コンドロイチン硫酸鎖の長さを調節する酵素 (ChGn-2) の機能を消失した遺伝子改変マウスでは血中の悪玉コレステロール (LDL コレステロール) 値が高いにもかかわらず、動脈硬化症の発症・進展が抑制されることがわかりました。
- 血管壁で悪玉コレステロールが存在するとマクロファージの ChGn-2 の量が増えて、コンドロイチン硫酸鎖の長さが増えました。
- コンドロイチン硫酸鎖の長さが増えると、マクロファージの表面へ悪玉コレステロールの結合が増え、細胞内への取り込みが増加し、その結果として動脈硬化症が発症・進展します。
- ChGn-2 は将来的に動脈硬化症の診断や治療の新たなターゲットになる可能性が示唆されました。

【研究の背景】

超高齢化社会に突入した我が国ではその後も高齢化率の上昇が続き、2030年には国民の約3人に1人が高齢者になると予想されています。高齢化社会を健全に維持していくためのキーワードは「健康長寿」ですが、そのためには、いわゆる「寝たきり」になる要因の多くを占める脳卒中や心筋梗塞の予防・治療が重要です。その原因である動脈硬化症は血管壁に悪玉コレステロール (LDL コレステロール) が溜まることによって引き起こされますが、その詳細なメカニズムについてはまだわかっていません。動脈硬化症を悪化させる高血圧、糖尿病や脂質異常症といった疾患そのもののコントロールは、さまざまな薬によって可能となりつつありますが、依然として脳卒中や心疾患が増加している事実を踏まえると、動脈硬化症自体をターゲットとした新たな治療戦略の確立が急務です。

私たちは、血管のコンドロイチン硫酸鎖 (用語解説 1) に着目し、動脈硬化症の発症メカニズムを明らかにする研究をおこなってきました。動脈硬化症がなぜおこるのかについては、完全には解明されていませんが、最近、「貯留反応説」という考えがなされるようになりました。つまりまず血管壁に脂質が溜まるのが、動脈硬化症の始まりだとするもので、脂質が溜まる鍵となるのがコンドロイチン硫酸鎖ではないかという説です。コンドロイチン硫酸鎖はもともと血管壁にあります。動脈硬化症のきっかけとなるコンドロイチン硫酸鎖は長さが長く、性質が変化して、「脂質と結合しやすいコンドロイチン硫酸鎖」に変化するのではないかとわれています。しかし、これを生体で証明した報告はこれまで存在していませんでした。

【研究の内容】

動脈硬化のプラーク (用語解説 2) には酸化した悪玉コレステロールを過剰に取り込み蓄積したマクロファージ (用語解説 3) が泡沫細胞 (用語解説 4) として存在し、これが様々な有害物質を分泌し血管局所に

慢性的に炎症を起こします。この炎症が動脈硬化を増悪し、最終的にはプラークが破裂することにより血栓ができて血管を閉塞することで**脳梗塞**や**心筋梗塞**に至ります（図1）。

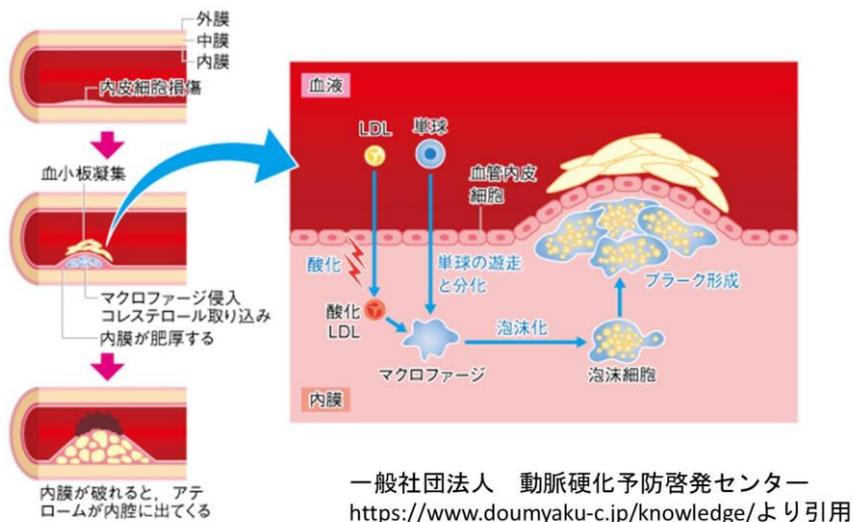


図1 動脈硬化の起こり方

私たちはコンドロイチン硫酸鎖の長さを調節する分子である ChGn-2 の働きを消失したマウスを用いて動脈硬化症を引き起こすモデルを作成しました。このマウスは血液中の**悪玉コレステロール値が高いにもかかわらず、動脈硬化症の発症・進展が抑制**されていました。

そのメカニズムとして、血管壁に悪玉コレステロールが存在すると、マクロファージで ChGn-2 の量が増加し、マクロファージの細胞表面で糖鎖が長くなることを示しました（図2）。その結果として、悪玉コレステロールの細胞内への取り込みが増加し、動脈硬化症が発症・進展することを明らかにしました。

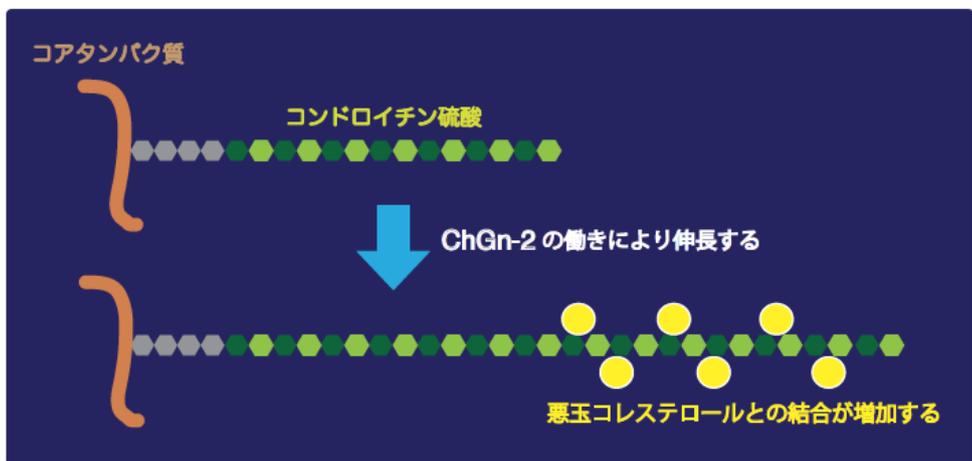


図2 ChGn-2 によるコンドロイチン硫酸の伸長と悪玉コレステロールの結合

【考察と治療への応用】

超高齢化社会を迎えた我が国では健康長寿を達成することが非常に大切で、そのためには生活の質を落とす原因である脳卒中や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の発症を抑制することが重要です。

今回の研究成果は、血管のコンドロイチン硫酸鎖やその長さを調節する ChGn-2 が動脈硬化症の発症・進展予防のための診断や治療のターゲットになる可能性を示唆しています。将来的には、**高血圧、糖尿病や脂質異常症といった疾患の有無に関わらず**、動脈硬化症の発症を予防できる、コンドロイチン硫酸鎖を標的とした治療の確立に向けての研究の発展が期待されます。

【用語解説】

1. **コンドロイチン硫酸**：糖鎖の構成要素の一種です。糖鎖とは、核酸、タンパク質に次ぐ第3の生命鎖を形成する生体情報高分子です。ヒトの場合にはブドウ糖など約10種類の単糖から構成される樹状分子ですが、多くの場合、単独で存在するのではなくタンパク質や脂質に結合した複合糖質（糖タンパク質、糖脂質）として存在します。細胞と細胞のすきまを埋める結合組織の主要成分で、軟骨、皮膚、血管、靭帯、粘液などあらゆるところに広く分布し、様々な機能を持っています。
2. **プラーク**：動脈硬化が進行して血管壁に形成される異常構造物です。脂質や泡沫細胞、増殖した血管の平滑筋細胞などで構成されます。
3. **マクロファージ**：全身の組織に広く分布する細胞で、免疫機能に重要な役割を担っています。体内に侵入した細菌などの異物を食べる能力に優れており、その排除を行うと同時に異物の情報を他の免疫細胞に伝達することでより強力な免疫機能を誘導します。
4. **泡沫細胞**：血管壁で酸化したLDLコレステロールを過剰に取り込み蓄積したマクロファージです。

【発表雑誌】

雑誌名：Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB) (2021年2月24日に掲載予定)

論文名：Chondroitin Sulfate *N*-acetylgalactosaminyltransferase-2 Impacts Foam Cell Formation and Atherosclerosis by Altering Macrophage Glycosaminoglycan Chain

【参照 URL】

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 誌ウェブページ

(<https://www.ahajournals.org/journal/atvb>)