

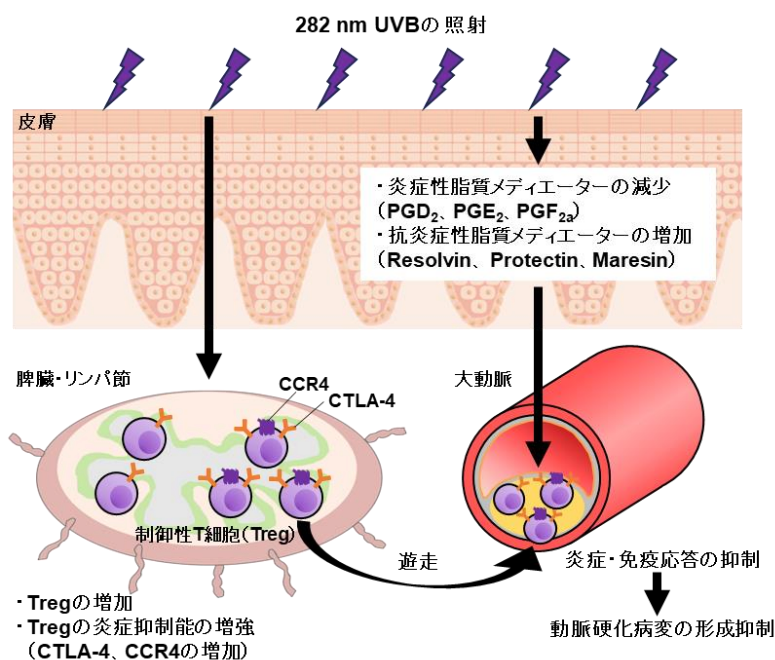
報道関係者 各位

2024 年 1 月 29 日

動脈硬化の発症・進展を効果的に抑制する紫外線 B 波の波長を特定
～動脈硬化性疾患の新規治療法の開発～

神戸薬科大学医療薬学研究室の力武良行教授、佐々木直人准教授、堀部紗世講師、田中亨特任助教、神戸大学医学研究科の平田健一教授、篠原正和教授、名城大学の岩谷素顕教授、大阪医科薬科大学福永淳准教授らの研究グループは、発光ダイオードを用いて特定波長の紫外線 B 波(UVB)を照射できる照射機を作製し、282 nm の UVB を皮膚に照射すると、T 細胞を中心とした免疫バランスを調節することで効果的に動脈硬化の進展を抑制できることを動物実験で明らかにしました。

UVB 療法は、経済的負担が少なく比較的
安全な治療法であり、皮膚疾患の治
療に用いられています。近年、動脈硬化
性疾患に対する治療においても経済的
負担の少ない治療法が望まれていま
す。動脈硬化の発症・進展を抑えるこ
とができる UVB 波長を見出したことで、
UVB 療法は低線量で効果的かつ副作
用の少ない動脈硬化性疾患の新規治療
法として臨床応用が期待されます。本
成果は、2024 年 1 月 16 日にアメリ
カ心臓協会学術誌「*Journal of the
American Heart Association*」オ
ンライン版に掲載されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学医療薬学研究室

准教授 佐々木直人

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7579

E-mail: n-sasaki@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://kpu-medicalpharmaceutics.amebaownd.com>

<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@kobepharm-u.ac.jp

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



【研究の背景】

我が国では動脈硬化を基盤として発症する疾患(心筋梗塞や脳梗塞)によって 4 人に 1 人が死亡しており、その発症機序の解明および有効な予防・治療法の開発が望まれています。動脈硬化の発症・進展にはマクロファージや樹状細胞による自然免疫応答や、T 細胞を中心とした獲得免疫応答が関与することが明らかにされています。T 細胞には、炎症惹起性のエフェクター T 細胞と炎症抑制性の制御性 T 細胞 (Regulatory T cell: Treg)*¹ が存在することが知られています。近年、Treg は動脈硬化の発症・進展の抑制に重要な役割を果たすことが分かってきました。Treg を増やしたり、炎症抑制能を増強させたりすることにより、病的な炎症・免疫応答を抑制し、動脈硬化の進展を抑制できる可能性が示唆されています。しかし、臨床の現場において、T 細胞の免疫バランスを調節することによる予防・治療法はいまだ確立されていません。

紫外線 B 波 (UVB)*² は免疫調節作用を有していますが、過剰曝露は火傷や皮膚がんを引き起こすリスクがあります。このリスクを減らすため、UVB の波長域 (280-320 nm) の中でも、308 nm または 311 nm の UVB 波長が乾癬やアレルギー性皮膚炎の治療法として使用されています。私どもは、病的な免疫応答を抑制する方法として UVB 照射に着目し、ブロードバンド UVB (280-320 nm) 照射が動脈硬化病変の形成を抑制できる可能性を報告しました。皮膚疾患と同様に、動脈硬化に対しても効果的な UVB 波長を特定することで、UVB 療法は低線量で効果的かつ副作用の少ない動脈硬化性疾患の新規治療法になることが期待されます。

【研究成果の概要】

今回私どもは、名城大学の岩谷素顕教授、日機装技研株式会社との共同研究により発光ダイオードを用いて 282、301、312 nm UVB を照射できる UVB 照射機を作製しました。高コレステロール血症を伴った動脈硬化モデルマウスの背中に 2 kJ/m² の線量で 282、301、312 nm の UVB を照射し、各波長の UVB 照射が動脈硬化の発症・進展に及ぼす影響を解析しました。大動脈基部の組織学的解析では、UVB を照射していないマウスと比較して、282 nm UVB を照射したマウスでのみ動脈硬化プラーク内のマクロファージや T 細胞の浸潤が減少し、動脈硬化の進展が抑制されていました (図 A)。

次に UVB 照射による動脈硬化の発症・進展を抑制するメカニズムを明らかにするため、脾臓および皮膚所属リンパ節の T 細胞について解析を行いました。282 nm の UVB を照射したマウスでは、両組織でエフェクター T 細胞は変化せず、Treg が増加していました (図 B)。また、Treg での炎症抑制に関わる cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) や炎症部位への遊走に関わる C-C chemokine receptor 4 (CCR4) の発現が増加したことから (図 C、D)、282 nm の UVB 照射は Treg を増やし、さらに炎症抑制能も増強させることが明らかになりました。

脂質メディエーター*³ は動脈硬化の発症・進展に関与しており、その一部において UVB 照射によって皮膚での産生が変化することや Treg への分化を促進させることが報告されています。しかし、282 nm の UVB 照射によって皮膚での脂質メディエーターの産生が変化するかはわかっていません。そこで次に UVB 照射による皮膚における脂質メディエーター量の変化を解析しました。282 nm の UVB 照射は炎症性脂質メディエーターである prostaglandin (PG) を減少させ、一方で、抗炎症性作用を有する resolvin、protectin、maresin を増加させました (図 E)。

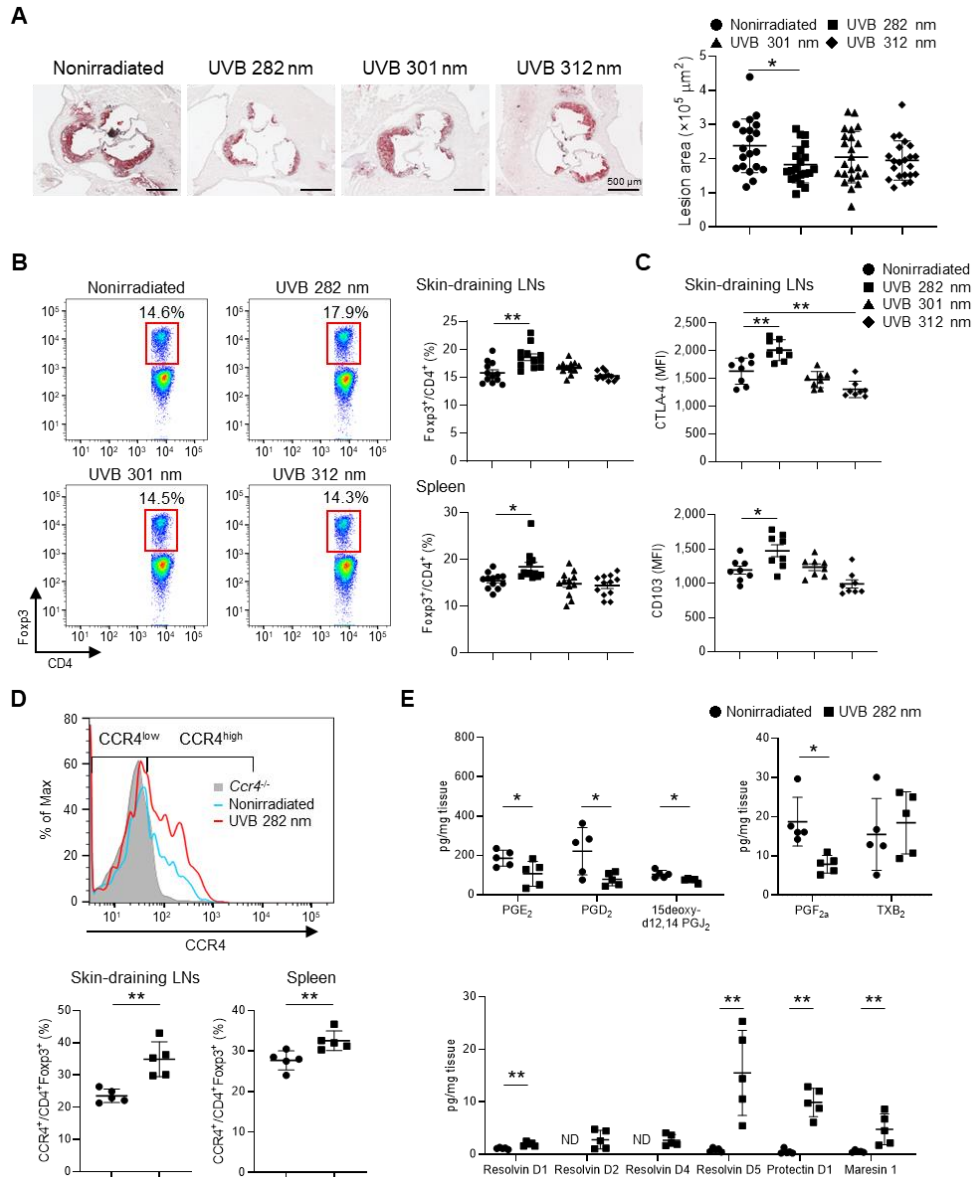


図 各波長の UVB 照射による動脈硬化の発症・進展および T 細胞免疫応答への影響

(A) 282、301、312 nm の UVB 波長のうち、282 nm の UVB 照射による大動脈基部における動脈硬化プラークサイズの減少。Oil red O 染色像と定量結果のグラフを示す。(B) 282 nm UVB 照射マウスの脾臓および皮膚所属リンパ節における Treg の増加。フローサイトメトリーによる代表的な図と定量結果のグラフを示す。(C、D) 282 nm UVB 照射による Treg での機能関連分子 CTLA-4、CD133 および CCR4 の発現増加。(E) 282 nm UVB 照射による皮膚での脂質メディエーターの産生変化。 $*P<0.05$ 、 $**P<0.01$ 。

このように本研究では、282 nm の UVB 照射により動脈硬化病変の形成が抑制されることを動物実験で明らかにしました。この波長の UVB が皮膚に当たると、抗炎症性脂質メディエーターが増加し、全身での Treg の増加や炎症抑制能の増強を引き起こしたり、動脈硬化病変部にいる炎症細胞に直接作用したりすることで、動脈硬化病変部での炎症が抑制されると考えられます。282 nm の UVB 照射は、ブロードバンド UVB と同様に動脈硬化を抑制でき、さらに UVB 照射による障害も認められないことから、動脈硬化の発症・進展の抑制に効果的であると考えられます。本成果は動脈硬化性疾患の新規治療法の開発に繋がることが期待されます。



本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費 基盤研究（C）（課題番号：JP18K08088、JP21K08042）、ファイザー株式会社 アカデミック・コントリビューション、アステラス アカデミック サポート、ノバルティス研究助成、武田科学振興財団薬学系研究助成、鈴木謙三記念医科学応用研究財団調査研究助成、先進医薬研究振興財団 循環医学分野 一般研究助成の支援を受けて行われました。

【用語説明】

*¹ **制御性 T 細胞 (Treg)**: 免疫応答を抑制的に制御する T 細胞の一種。細胞同士の接着や抗炎症性サイトカインの分泌によりアレルギー疾患、炎症性疾患や自己免疫疾患などを引き起こす免疫細胞の過剰な活性化を抑制する役割を担っている。

*² **紫外線 B 波 (UVB)**: 紫外線 (200-400 nm) は波長の長さにより UVA、UVB、UVC の 3 種類に分けられ、280-320 nm の紫外線が UVB である。UVB は太陽光に含まれ、夏場の正午ごろが最も強く、1 時間あたり約 10 kJ/m² の UVB が地表まで届いている（環境省 紫外線環境保健マニュアル 2015 より）。UVB はビタミン D の合成を促進する一方、日焼けや皮膚がんの原因になることが知られている。

*³ **脂質メディエーター**: アラキドン酸、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などの不飽和脂肪酸から作られる生理活性脂質のこと。細胞外に放出され、産生細胞自体や周辺の細胞に発現する受容体に結合することで生理活性を示す。アラキドン酸から合成されるプロスタグランジンやロイコトリエンはアレルギー疾患や炎症の増悪に関与する。

【掲載論文】

雑誌名: *Journal of the American Heart Association* (2024 年 1 月 16 日オンライン掲載)

論文名: A novel ultraviolet B phototherapy with a light-emitting diode device prevents atherosclerosis by augmenting regulatory T cell responses in mice

著者名: Tanaka T, Sasaki N, Krisnanda A, Shinohara M, Amin HZ, Horibe S, Ito K, Iwaya M, Fukunaga A, Hirata KI, Rikitake Y

DOI: 10.1161/JAHA.123.031639