

What's new? —研究室探訪—

信州大学医学部生理学教室

沢村 達也

生理学教室は、2014年に新しい体制となり、沢村が中心となって研究を進めています。

動脈硬化におけるコレステロールの役割、中でも悪玉コレステロールと言われる LDL が高いほど、虚血性心疾患のリスクが高まり、善玉コレステロールと言われる HDL が高いほど、リスクが低くなることは一般社会でもすっかり定着しています。その一方で、コレステロールや LDL を単に追っているだけでは説明できない動脈硬化の進行やリスクが意識され、「beyond cholesterol」という言葉で研究が進んできました。最近では、スタチンで抑えきれない「残余リスク」という概念でも認識されています。

これを解決する最初の糸口は、LDL が何らかの変化を受けたものが、動脈硬化を起こす本体ではないかという仮説で、その「何らかの変化」というのが、「酸化的修飾」と考えられ、酸化的修飾を受けた LDL が問題ではないかということで、酸化 LDL 仮説と言われる重要な学説となっています。

酸化 LDL には2つの主な作用があり、1つはマクロファージを泡沫細胞へと変化させるもので、これには SR-A や CD36 という分子が主に関与していると考えられています。もう1つの作用は、血管内皮細胞の機能を血管収縮性・炎症性・血栓性に変化させることです。後にノーベル賞が与えられることになる、血管弛緩因子である一酸化窒素を血管内皮細胞が産生しているという発見や、私のお世話になった真崎知生先生の研究室で、同じく血管内皮細胞から逆の働きを持つエンドセリンという物質の発見がなされ、当時、血管内皮細胞を対象とした研究が大変注目されるようになっていました。

身近でこのような研究の熱気に触れ、「血管内皮細胞の酸化 LDL 受容体は何か？」という問題を解決したいと考えました。全く新しく始める研究がうまくいくかどうかはちょっとした賭けでしたが、幸いにも思いは通じ、その受容体を同定することができ、LOX-1と名付けました。

私たちを含め国の内外から出された動物実験のデータから、動脈硬化が促進されるような状況で、体の中で LOX-1 が増加すること、LOX-1 をブロックすることで血管内皮細胞の機能が健全に保たれること、動脈硬化が抑制されること、心筋梗塞が抑制されることなどがわかっています。

そして、ヒトへの応用では、細胞表面に発現した LOX-1 がプロテアーゼにより切断されてできる、可溶性 LOX-1 (sLOX-1) がトロポニン T や CRP に匹敵する急性冠症候群発症の診断マーカーになることがわかりました。また、LOX-1 のリガンドとなる変性リポ蛋白質については、約2000名の健常者を対象としたコホート研究(平均11年追跡)により、LOX-1 に結合する変性 LDL 活性が高いと、心血管疾患リスクが2倍以上、脳梗塞リスクに限ると3倍以上高いことが明らかになりました。現在はこれらを組み合わせたバイオマーカーを実用化し、すでに延べ10万人以上が検査を利用しています。

さて、コレステロール研究は歴史的に多くのノーベル賞を生み出してきた分野です。そこには、多くの科学の巨人達がアクティブに活動しており、上述のように、私達もその肩に乗って仕事をしてきました。しかし、そのような中で独自性を発揮するにはどうしたらよいのでしょうか？これは LOX-1 の研究を始める前からの課題でした。研究を始めるにあたって考えたことは、今後、巨人たちが成し遂げていくであろう成果のさらに先にあるものを、LOX-1 という分子をテコにして何とか明らかにしたいということでした。現在は、おぼろげながらそれがわかりそうな段階に来ています。

この模索の中で、動脈硬化や脂質代謝以外の多くの疾患、例えば、骨代謝、周産期疾患、腫瘍、ある種の加齢性疾患などでの LOX-1 の意義も見出されてきています。このように広がりつつある研究テーマについて、信州大学の様々な分野の先生方と連携して、研究を進めていければと期待しています。