

化合物 X を使用した新規動脈硬化治療戦略

慶應義塾大学院 政策メディア研究科修士 1 年

先端生命科学 (BI) 田岡広樹

研究概要

厚生労働省の平成 25 年度人口動態統計によると、死亡者総数に占める心疾患と脳血管疾患の割合は約 25%とされており、これらの疾患根本原因として、動脈硬化が挙げられる。動脈硬化は生活習慣の悪化などにより、血中コレステロール濃度が上昇すると進行する。コレステロールが上昇した状態を放置すると、白血球の一種であるマクロファージ内にコレステロールが取り込まれ(マクロファージの泡沫化)、血管内に沈着物として蓄積することで、血管内膜に肥厚が生じ、動脈硬化へと発展する。この肥厚の形成により、血管が塞がってしまうことで、様々な疾患発症の引き金となるため、動脈硬化の治療薬の開発は急務を要する。しかしながら現在は一度出来てしまった動脈硬化をこれ以上悪化させないようにするために、血清コレステロールを低下させる薬剤が使われているが、一度形成された動脈硬化を退縮させ、取り除くことで動脈硬化を治療するような薬剤は未だに存在しない。

我々は、既存の脂質代謝に関わる化合物 X に着目し、化合物 X にコレステロール排泄作用があることを見出した。そこで本研究では、新規動脈硬化治療薬の開発を目的とし、化合物 X にマクロファージの泡沫化を抑制する作用があるか確認を行った。

*論文投稿を控えているため、詳細な内容は割愛させていただきます。

今年度の成果

1. 手法

マクロファージにおける化合物 X の応答性を直接的に確認するため、培養したマクロファージに直接化合物 X を添加した。24 時間培養後 Oil-Red-O での染色試験、qPCR での遺伝子の発現解析を行った。さらに詳細な検討を行うため、アセチル LDL を添加することで、あらかじめマクロファージを泡沫化し、動脈硬化を再現させた状態での検討も実施した。

2. 結果・考察

Oil-Red-O 染色の結果、マクロファージをアセチル LDL で泡沫化させると脂肪滴が観察されたが、マクロファージに化合物 X を添加したサンプルでは脂肪滴が観察されなかった。さらに qPCR 解析の結果から、化合物 X の添加により、マクロファージ内のコレステロール排泄に関

与する遺伝子の発現の増加が確認された。

以上から化合物 X はコレステロール排泄の亢進を介して、マクロファージ内の泡沫化を抑制する作用があることが解明されたため、新規動脈硬化治療薬開発への可能性が拓けてきた。

謝辞

論文投稿前のため、詳細なデータは割愛させていただきました。研究費は、データ解析用のパソコンの購入費として使用させていただきました。この場を借りてお礼申し上げます。