



平成 30 年 12 月 20 日

## 動脈硬化は「防ぐ」から「治す」時代へ！？ —動脈硬化巣を退縮させる夢の薬剤開発を目指して—

### ◆発表のポイント

- ・ コレステロールの分解や排泄に関わる因子・肝臓 X 受容体 (LXR) は、活性化させることで動脈硬化巣を根治治療できる可能性を秘めていますが、脂肪肝を悪化させる重大な欠点があります。
- ・ 強心作用を示す化合物から誘導したステロイド配糖体・ウアバゲニンが、肝臓の LXR には作用せず、血管中のマクロファージに分布する LXR にのみ選択的に作用する可能性を発見。
- ・ ウアバゲニンは、脂肪肝の悪化を起こすことなく動脈硬化巣を退縮する次世代の動脈硬化治療薬となる可能性を秘めており、今後投薬実験を予定しています。

飲酒歴がないにも関わらず脂肪肝を呈する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、肝臓が担う脂質や糖などの栄養代謝の異常を介して動脈硬化を悪化させ、心臓や血管にまで重篤な悪影響を及ぼします。大学院保健学研究科の渡辺彰吾講師の研究室では、脂肪肝と心臓／血管疾患の「つながり」を解明し、より効果的な治療法を見出すため、肝臓や血管などに発現している肝臓 X 受容体 (LXR) に注目しました。

この LXR 活性は、一度形成された動脈硬化巣からでもコレステロールを引き抜き、動脈硬化巣を退縮させる革新的な効果が期待されていますが、脂質を合成する遺伝子も誘導してしまい、脂肪肝をさらに悪化させる重大な欠点があります。私たちは東北大学の上田実教授、岩手医科大学の田村理准教授らとの共同研究で強心作用を示す化合物から誘導したステロイド配糖体・ウアバゲニンの提供を受け、脂肪肝を悪化させない動脈硬化治療薬としての動物実験を開始します。将来、動脈硬化は「防ぐ」病気から「治す」病気へと変わるかもしれません。

### ■発表内容

#### <導入>

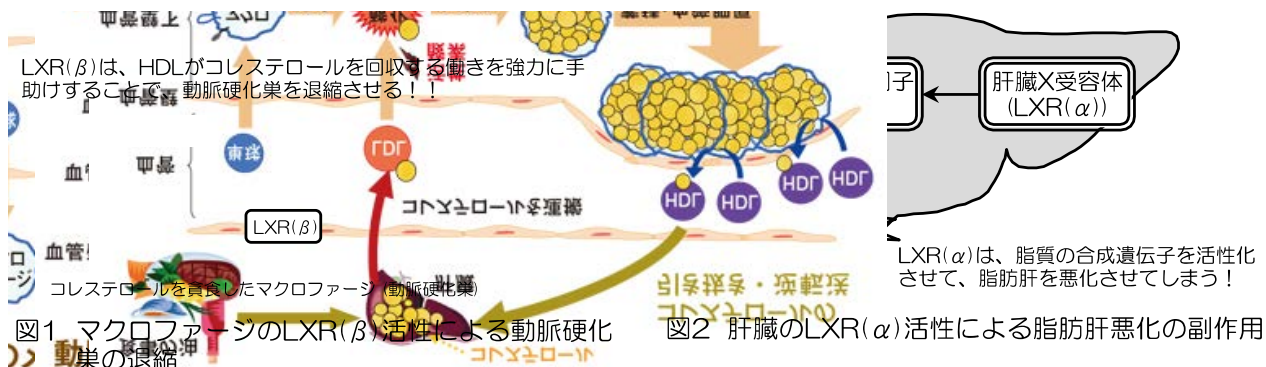
近年、メタボリックシンドロームの増加に伴い、飲酒歴が乏しいにも関わらず脂肪肝を呈する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が急増しています。この NAFLD は大きな自覚症状がないことから長年輕視されてきましたが、長期間の追跡調査によって、約 10 年間のうちに 20~30% が肝硬変・肝がんに移行することが明らかとなってきて、今では重要な治療すべき疾患であるという認識に変わってきています。また、NAFLD は肝臓だけにとどまらず、メタボリックシンドロームを背景とした糖尿病、脂質異常症、高血圧を悪化させ、心臓血管病の発症率・死亡率も上昇させることがわかっていますが、脂肪肝と動脈硬化を仲介する因子はいまだによくわかりません。



## PRESS RELEASE

### <背景>

脂肪肝と動脈硬化の両方に関与する治療ターゲットとして、肝臓 X 受容体 (LXR) が注目されています。LXR はさまざまな臓器に存在しており、動脈硬化の原因となる LDL (悪玉) コレステロールの分解や排泄に関わる因子です。例えば、血管の動脈硬化巣 (マクロファージがコレステロールを取り込んだまま死骸となった部位) においては、HDL (善玉) コレステロールが、動脈硬化巣のコレステロールを吸収して運ぶのを強力に手助けしてくれます (図 1)。LXR は発見当初、一度できてしまった動脈硬化巣を根治できる次世代の動脈硬化治療薬として期待されましたが、同時に LXR は肝臓にも数多く分布しており、脂質合成転写因子 (SREBP1c) を活性化させてしまうため、脂肪肝をさらに悪化させてしまう重大な欠点を抱えています (図 2)。したがって、肝臓の LXR は活性化させず、動脈硬化巣の LXR だけを活性化させる薬剤の開発が世界的な競争下にあります。



### <研究内容、業績>

この課題を克服すべく、渡辺講師の研究室では東北大学、岩手医科大学の研究グループから提供を受け、強心作用を示す化合物から誘導したステロイド配糖体・ウアバゲニンのラットへの投与実験を2019年4月から開始します。実はLXRには、LXR $\alpha$ とLXR $\beta$ の2つのアイソタイプ (構造の種類) があり、LXR $\alpha$ は肝臓に、LXR $\beta$ は血管のマクロファージに分布することが明らかとなりました。ウアバゲニンはLXR $\beta$ だけを選択的に活性化させる可能性があります。本成果は2020年4月以降、学会や論文誌で公表を予定しています

### <展望>

現在、動脈硬化に対して有効とされる薬剤のほとんどは、予防には大変効果的であるものの、一度できてしまった動脈硬化巣の根治までは期待できません。ウアバゲニンが、脂肪肝の悪化という重大な副作用を起こすことなく動脈硬化巣を退縮することができれば、まさに次世代の動脈硬化治療薬となります。

### <略歴>

1980年生まれ。岡山大学大学院保健学研究科博士前期課程、同博士後期課程修了。博士(保健学)。東京大学医学部循環器内科非常勤研究員、名古屋大学医学部保健学科助教を経て、岡山大学大学院保健学研究科講師に着任、現在に至る。専門は生理機能検査学、循環器内科学。



## PRESS RELEASE

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院保健学研究科

講師 渡辺 彰吾

(電話番号) 086-235-6847



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。