

平成 26 年 1 月 9 日

血管老化制御という新たな機序で脂質代謝関連蛋白が
糖尿病性動脈硬化を予防

【概要】

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)地域在宅医療学・老年科学講座の葛谷雅文(くずやまさふみ)教授、林登志雄(はやしとしお)講師らの研究グループは、富山大学医学部医学科分子医科薬理学の服部裕一(はっとりゆういち)教授、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 Louis J Ignarro 教授らの協力を得て、肝臓 X 受容体(LXR)の活性化が血管内皮細胞の老化を制御し、糖尿病モデルラットの動脈硬化症進展を抑制、更に抗糖尿病薬メトホルミンの併用にて副作用である脂肪肝発生も回避できる可能性を見出した。

同グループは血管内皮細胞の老化が一酸化窒素の減少を介し、糖尿病に合併する動脈硬化症を進展させる可能性を発見し研究を続けてきた。今回、脂質代謝を調節する核内受容体 LXR に着目し、LXR β が脂質代謝系遺伝子 SREBP-1 を標的として細胞老化を抑制する事を認めた。メトホルミンの併用で LXR α 活性化に伴う脂肪肝を発症させずに細胞老化及び動脈硬化進展を抑制でき、今後 HDL-C の利用等も期待される。

今回の成果は、肝臓 X 受容体が脂質代謝系遺伝子 SREBP-1 を誘導し細胞老化抑制という新たな機序で糖尿病性動脈硬化症を制御する可能性、メトホルミン等との薬物併用による臨床応用の可能性を示唆する。

本成果は 2014 年 1 月 7 日付(米国東部時間)の米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)オンライン速報版に掲載された。

タイトル

血管老化制御という新たな機序で脂質代謝関連蛋白が糖尿病性動脈硬化を予防

ポイント

- 肝臓 X 受容体 (LXR) の活性化は、転写因子 SREBP-1 を誘導して血管内皮細胞の老化を制御し、糖尿病モデルラットの動脈硬化症進展を抑制した。
- 抗糖尿病薬メトホルミンの併用にて、LXR 活性化の副作用である脂肪肝発生も回避できた。
- 今後、メトホルミンに加え HDL-C 等による脂肪肝予防作用と、血管内皮やマクロファージでの LXR 活性化による糖尿病性動脈硬化予防という薬剤相互作用の臨床応用の可能性が示唆される。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)地域在宅医療学・老年科学講座の葛谷雅文(くずやまさふみ)教授、林登志雄(はやしとしお)講師らの研究グループは、富山大学医学部医学科分子医科薬理学の服部裕一(はっとりゆういち)教授、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 Louis J Ignarro 教授らの協力を得て、肝臓 X 受容体 (LXR) の活性化が血管内皮細胞の老化を制御し、糖尿病モデルラットの動脈硬化症進展を抑制、更に抗糖尿病薬メトホルミンの併用にて副作用である脂肪肝発生も回避できる可能性を見出した。

同グループは、血管内皮細胞の老化が一酸化窒素の減少を介し、糖尿病に合併する動脈硬化症を進展させる可能性を発見し研究を続けてきた。今回、脂質代謝を調節する核内受容体 LXR に着目し、LXR β が SREBP-1 を標的として細胞老化を抑制する事を認めた。メトホルミンの併用で LXR α 活性化に伴う脂肪肝を発症させずに細胞老化及び動脈硬化進展を抑制でき、今後 HDL-C の利用等も期待される。

今回の成果は、肝臓 X 受容体が脂質代謝系遺伝子 SREBP-1 を誘導し細胞老化抑制という新たな機序で糖尿病性動脈硬化症を制御する可能性、メトホルミン等との薬物併用による臨床応用の可能性を示唆する。本成果は 2014 年 1 月 7 日付(米国東部時間)の米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)オンライン速報版に掲載された。

*用語解説

肝臓 X 受容体：脂質及び糖質代謝に関連する事が知られており肝臓に存在する LXR α と血管内皮やマクロファージに存在する LXR β が存在する。

SREBP1：ステロール調節エレメント結合タンパク質 1, 脂質代謝制御を中心的に担う転写因子の一つで細胞内のコレステロール量の調節にたずさわる。

HDL-C: 血管内壁のコレステロールを引き抜いて肝臓に運ぶコレステロール、善玉コレステロール

1. 背景

核内受容体は様々な遺伝子発現を制御するリガンド（特定の受容体に特異的に結合する物質）により活性化される転写因子（DNAの塩基配列：遺伝子を元に、RNA転写産物を合成する因子。遺伝子が機能する遺伝子発現を進める）である。核内受容体は特殊なホルモン反応性エレメントに結合し、レチノイン酸、ビタミンD3、ステロイド及び甲状腺ホルモン等、様々なリガンドが報告されている。レチノイド受容体を標的とする薬剤は悪性腫瘍、内分泌代謝疾患、皮膚疾患等で臨床応用されている。一方我々は高グルコース（3日間培養）の内皮細胞老化作用と動脈硬化進展との関連を報告し、糖代謝との関連を検討してきた。今回、各種核内受容体の細胞老化への影響を検討した。

2. 研究成果

核内受容体として肝臓X受容体(LXR)及びVitaminD受容体、PPAR関連物質等を取りあげ、血管内皮細胞のSA- β galactosidase（老化関連 β ガラクトシダーゼ、ライソゾーム内で活性化される老化後の指標）と、テロメラーゼ（生理的老化で認められるテロメア長の調節に関与する）活性等を細胞老化のマーカーとして検討した。内皮細胞はヒト静脈由来内皮細胞(HUVECs, 経代数10以下)を用い、22mM glucose(通常の4倍)の濃度で3日間培養し、血管内皮老化への影響を検討した。また、血管内皮機能として一酸化窒素(NO)産生量等も検討した。結果は、LXR(肝臓 X 受容体)活性化物質のみが高グルコース誘導細胞老化に抑制効果を示した。LXRは脂質代謝に関連するので、HDL-Cのような血管から肝臓へのコレステロール逆転送に関連するABCA1、ABCG1、及びSREBP-1cとの関連を検討したところ、SREBP-1cとの関連が示された。高グルコースによるNO合成酵素の減少に対しLXR活性化物質はこれを回復させた。

LXR(肝臓に存在する α と血管に存在する β)は糖と脂質代謝双方に関与するとされ、抗動脈硬化作用及び抗糖尿病効果が報告されていたが、今回、抗細胞老化作用が見出され、前述の両作用に関与している可能性が示唆された。

3. 今後の展開

肝臓 X 受容体が、脂質代謝系遺伝子 SREBP-1 を誘導し、細胞老化抑制という新たな機序で糖尿病性動脈硬化症を制御する可能性、メトホルミン等との薬物併用による臨床応用の可能性が示唆された。

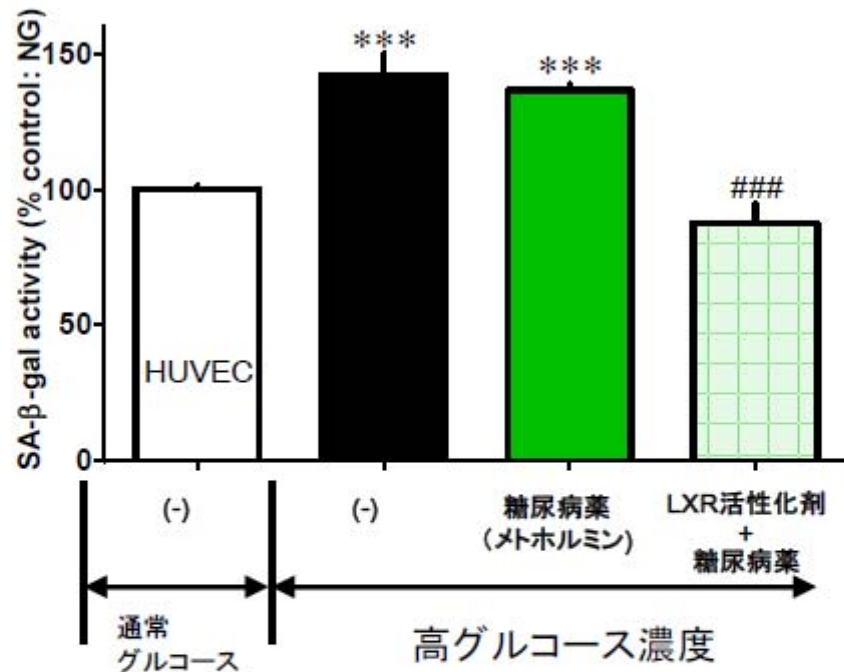
4. 発表雑誌：

Toshio Hayashi, Hitoshi Kotani, Tomoe Yamaguchi, Kumiko Taguchi, Mayu Iida, Koichiro Ina, Morihiko Maeda, Masafumi Kuzuya, Yuichi Hattori and Louis J. Ignarro. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014(2014年1月7日 online 速報版掲載)

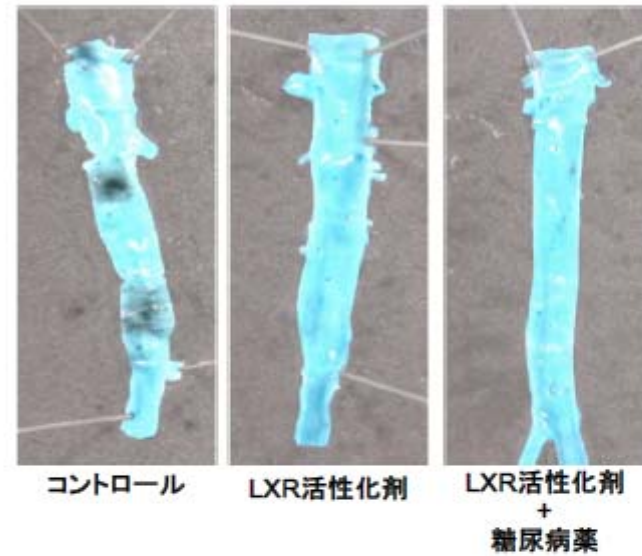
English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/lxr_20140109en.pdf

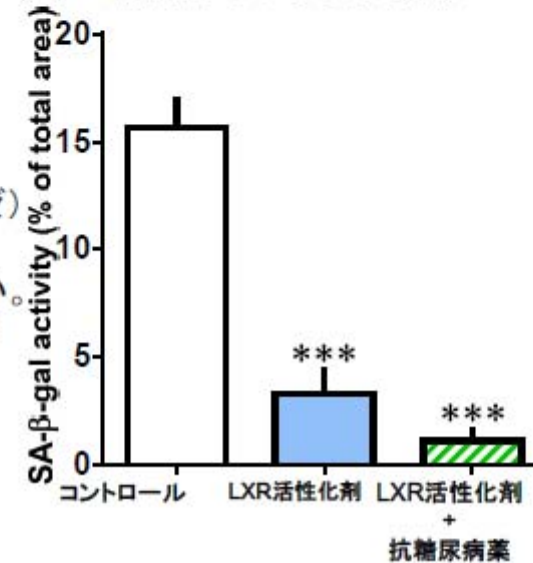
(A) ヒト血管内皮細胞



(B)



(C) 糖尿病モデルラット大動脈



各グラフ縦軸は細胞老化の指標(SA-β-gal., 老化関連βガラクトシダーゼ)
(A)培養ヒト血管内皮細胞にて高グルコース下でSA-β-gal.は増加するが、LXR活性化薬にて低下する。抗糖尿病薬の直接作用は認めない。
(B)糖尿病モデルラット大動脈の写真:高血糖下でSA-β-gal.は増えるがLXR活性化剤で低下する。
(C)上記の大動脈標本6検体のSA-β-gal.の平均値。LXR活性化剤(+抗糖尿病薬併用)で大動脈の細胞老化が抑制されている。