

21世紀に動脈硬化はこうして予防しこうして治療する 動脈硬化研究の新展開

代表挨拶	北 徹	5
A セッション 動脈硬化のしくみをさぐる		
コレステロールと中性脂肪を制御する因子を探る		
細胞のコレステロールはどのように調節されるか？	酒井 寿郎	8
高脂血症とは / コレステロールとは / 細胞内コレステロールホメオスタシス LDLの構造と機能 / スタチンによるコレステロールフィードバック調節機構 転写因子による細胞内コレステロール調節 SREBPによるコレステロールフィードバック調節機構 / おわりに		
コレステロールが高くなると何故、動脈硬化が起こりやすくなるのか	久米 典昭	15
動脈硬化とコレステロール / 動脈硬化と低密度リポ蛋白 / 酸化 LDL の役割 酸化 LDL 受容体 / 可溶性 LOX-1 の存在と急性冠症候群 / SR-PSOX LOX-1 と SR-PSOX の役割 / 動脈硬化の予防と治療 / 動脈硬化と ABC-A1		
高血圧によりどのようにして血管が障害されるのか	島田 和幸	20
脳血管疾患の病態例 / 高血圧の標的臓器障害 血管のリモデリング(血管肥厚・血管障害) / 高血圧障害の危険因子 / アテローム硬化症の形成機序 高血圧治療による血管障害の予防 / ACE 阻害薬の治療効果 / 新しい治療薬を求めて		
肥満と動脈硬化 脂肪細胞と血管を結ぶ分子メカニズム	船橋 徹	29
メタボリックシンドロームとは / メタボリックシンドローム発症基盤 脂肪組織は人体最大の内分泌臓器である / 新しい脂肪細胞由来生理活性物質 アディポネクチンの生理作用 / アディポネクチンと糖尿病 生活習慣病モデルマウスの作製 / 治療への応用		
糖尿病がどのように網膜血管を障害するのか？	高木 均	40
はじめに / 初期病変はどのようにして起こるのか / 黄斑浮腫の仕組み 網膜症の血管増殖における VEGF の役割 / VEGF とアンジオポエチンの役割 糖尿病網膜症とアンジオテンシン / 糖尿病による血管合併症・血管増殖は、網膜に特異的か / まとめ		
狭心症の発症に関わる因子をさぐる	下川 宏明	47
はじめに / 心臓の循環(冠動脈)の特徴 / 動脈硬化の危険因子 / 狭心症の発生 日本人と冠動脈攣縮 / 冠動脈狭窄度と冠動脈攣縮 / 心筋虚血にともなう変化 冠動脈硬化病変と冠動脈攣縮 / 日本人のポックリ病と冠動脈攣縮		
血小板はどのようにして凝集するのか 動脈血栓症発症メカニズム	堀内 久徳	55
急性心筋梗塞の発生 / 動脈硬化の成長と血栓形成 / 血栓形成と血小板 血小板血栓の凝集メカニズム / 血管内皮細胞の抗血栓機能 / 急性心筋梗塞の抑制剤 血小板活性化の分子メカニズム / まとめ		
平滑筋細胞に増殖因子はどのように働くのか？	東山 繁樹	63
平滑筋細胞の増殖因子とは / HB-EGF の作用機構 / HB-EGF のプロセッシング誘導物質 HB-EGF プロセッシング阻害剤は役に立つか / HB-EGF プロセッシング阻害剤の作用機序 HB-EGF プロセッシング酵素はなにか / ADAM12 の作用機序 / まとめ		
障害血管で増殖する細胞の起源をさぐる	横出 正之	71
粥状動脈硬化はどのように起こるか / マクロファージ系細胞分化・増殖抑制マウスモデルでの検証 平滑筋細胞を標的とした治療法 / 骨髄の幹細胞の利用 / 骨髄の幹細胞の分化能 骨髄の幹細胞から平滑筋細胞への分化 / 高脂血症と骨髄細胞 / まとめ		

目次

B セッション 血管の形成過程から治療を考える 再生医学へのアプローチ

血管はどのようにしてできるのか	佐藤 靖史	80
血管形成のプロセス / 血管新生の臨床応用 / 血管新生の調節因子 血管新生の調節機構 / VEZF-1 の機能と特徴 / 成人における脈管形成(血管発生) 内皮細胞への分化に際して発現する新規遺伝子		
血管内皮細胞と平滑筋細胞はどのように分化するか	山下 潤	87
血管の形成過程 / 内皮細胞の起源 / 壁細胞の起源と分化 / ES 細胞とは ES 細胞を用いた <i>in vitro</i> 血管分化系 / FACS 法による Flk-1 陽性細胞の選別 Flk-1 陽性細胞からの血管構成細胞の分化 / Flk-1 陽性細胞からの血管形成 Flk-1 陽性細胞からの血管細胞誘導因子 / おわりに		
血管を安定化させるしくみ	高倉 伸幸	94
血管の安定化が重要な理由 / 血管内皮細胞と壁細胞の接着 / TIE-2 と血管新生 Ang-2 と血管新生 / Ang-1 と血管構造		
血管形成をめぐるシグナルをさぐる	渋谷 正史	104
はじめに / VEGF とその受容体システム / VEGF と血管発生 / VEGF の生理作用 VEGF とその受容体の発現部位 / VEGF 欠損マウスの作製 / がんの悪性化と血管 VEGFR-1 の機能と特徴 / VEGF 受容体と自己リン酸化 VEGF 受容体とがんの転移 / まとめ		
無血管組織から学ぶ	関 祐司	114
はじめに / 骨の形成機構と血管の侵入 / 血管新生抑制因子 ChM- の構造 ChM- 遺伝子の発現部位 / VEGF と ChM- の発現パターン / 腫瘍造成と ChM- テノモジュリン遺伝子の同定 / ChM- と TeM / おわりに		

C セッション 基礎医学研究はこうして治療に繋がる 21世紀の動脈硬化治療

血管障害に対する遺伝子治療の試み	上野 光	122
分子生物学のセントラルドグマ / なぜ、遺伝子治療か 循環器領域での遺伝子治療 / 血管形成術後の再狭窄の予防 再狭窄予防法としての遺伝子治療の問題点 / プラークの安定化療法 / 血管新生療法 心筋症への遺伝子治療 / 抗腫瘍血管新生療法 / 可溶性受容体によるがん治療 循環器疾患における遺伝子・細胞治療の現状と展望 : まとめ		
心筋虚血に対する細胞治療の試み	濱野 公一	134
はじめに / 骨髄細胞を材料とした血管新生治療法の誕生経緯 BMCI による血管新生治療法の実験的検討 / 安全性の実験的な立証 BMCI の虚血性心疾患への臨床応用 / 重症虚血性心疾患への BMCI 施行症例 術後の冠動脈造影 / まとめ		
慢性閉塞性動脈硬化症に対する細胞治療の試み	松原 弘明	142
はじめに / 骨髄細胞移植治療の動向 / 移植した骨髄細胞の行方 骨髄細胞移植による虚血性心疾患の治療症例 / 治療経過 / 虚血下肢への臨床成績 狭心症への臨床試験 / 今後の展開		
演者紹介		152

コレステロールと中性脂肪を 制御する因子を探る

細胞のコレステロールは どのように調節されるか？

酒井 寿郎

日本科学技術振興事業団 ERATO 柳沢プロジェクトグループリーダー
東京大学先端科学技術センター教授



高脂血症とは

日本人の死因原因の第1位は悪性新生物(28.5%)、いわゆるがんですが、そのほかに重要なのが血管病変です。日本人では高血圧にともなう脳血管疾患(15.9%)と心血管病変(心筋梗塞)がふえつつあります。

心筋梗塞を起こす危険因子として加齢、喫煙、家族歴、肥満、耐糖能異常、高血圧、高脂血症などがあげられますが、そのなかで重要なのが高脂血症と血管の病気につながる高血圧、糖尿病です。心筋梗塞や脳梗塞の危険因子として、日本人では古くから高血圧と脂質異常、糖尿病の3つがあげられており、それらは血管病変を制御する意味で防がなければならない疾患です。

では、高脂血症とはどのような病気なのでしょう。普段、病院でコレステロール値と中性脂肪を測定して、ある異常値を示しても、基本的には痛くもかゆくもありません。実際にはみえませんが、それが長年続くと動脈硬

化を引き起こして、最終的には狭心症、心筋梗塞へとつながります。実際に、コレステロール値と、狭心症や心筋梗塞を起こす冠動脈疾患との関係をみると、血清コレステロール値の増加とともに冠動脈疾患の発症率が増加します。血清総コレステロール値が220mg/dlを超えると、冠動脈疾患の発症率は急激に高まります。

コレステロールとは

ところで、コレステロールは動物の生命現象に必須の物質です。生命体はコルチゾール、テストステロンやエストロゲンなどの重要なステロイドホルモンを絶えず必要としていますが、これらはすべてコレステロールから合成されます。コレステロールといえば病院や診察室、ディナーの食卓では、冠動脈をつまらせる原因となる悪い物質として恐れられがちですが、コレステロールなしでは細胞膜は破れ、細胞の中身がもれでて、細胞の機能は停止します。コレステロールは本来、冠動

脈をつまらせる原因となる悪い物質ではなく、細胞を健全に保つための不可欠な物質です。生体がコレステロールを調整する機構の理解を深めることは、高脂血症、動脈硬化の治療および予防に重要です。生体内での健全なコレステロール量のバランスが崩れたときのみ、コレステロールは悪者となります。

ではなぜ、バランスが崩れてコレステロール値が高くなると、高脂血症になるのでしょうか。このことについて、私の留学先のゴールドシュタイン、ブラウン両博士は、典型的な高脂血症を起こす家族性高コレステロール血症を解析して、生体内でのコレステロール値の制御機構について研究されました。この研究により、コレステロールの制御因子がほぼ明らかになっています。

図1に示す女の子はコレステロール値が高く、コレステロールが皮下に沈着しています。この子は、コレステロールのなかでもLDL(低密度リポ蛋白)を体内に取り込む受容体が欠損しています。この遺伝病は500人にひとりという高頻度で起こりますが、この子は父親と母親の両方から遺伝を引き継いだホモ接合体で、重度の家族性高コレステロール血症の患者さんです。

細胞内コレステロールホメオスタシス

ところで、コレステロールにも悪玉コレステロール(LDL)と善玉コレステロール(HDL)の2種類があります。図1の女の子は、LDLが正常の方の8~10倍ほどに上昇しています。通常、私たちの総コレステロール値は130~220mg/dl、HDLコレステロールは40~70mg/dl、中性脂肪は50~150mg/dlに調節されています。

コレステロールは基本的には脂で、水に溶けません。そのため、コレステロールが血液中を流れるために、水に溶けるかたちをとり



図1 家族性高コレステロール血症ホモ接合体

ます。たとえば、食器を洗うとき、水では脂は落ちないので洗剤を使います。その洗剤は、脂を周りから包み込んで(難しい言葉でいうと「ミセル」という構造をとって)水に可溶化させます。コレステロールも実際には洗剤で囲まれたような、リポ蛋白という構造になって血中を流れます。リポ蛋白は、基本的にコレステロールや中性脂肪を、シャボン玉のように水に溶けるかたちで運ぶものです。

そして、LDLがコレステロールを運ぶ主要な単体です。このLDLのほかに、VLDL(超低密度リポ蛋白)からHDLまでいくつかの分画がありますが、そのなかでも重要な単体がLDLです。病院などで検査をすると、LDL値がコレステロール値と別に表示されます。

コレステロールはLDLがLDL受容体を介し