

詳細：

### 動脈硬化とは

動脈硬化は老化にともない血管の壁の内層にコレステロールが沈着して、徐々に血管内腔の狭窄をひきおこし（図1）、ついには心臓や脳などの重要な臓器の血流途絶をきたし、心筋梗塞や脳梗塞を発症する病気です。動脈硬化を原因とする心筋梗塞や脳梗塞によって亡くなる方は年間総死亡者の1/3を占め、癌による死亡者数にほぼ匹敵します。死亡に至らなくとも、血管狭窄による血流不足による狭心症や下肢の壊疽などの病気に苦しむ患者も数多くいます（図2）。

### 従来動脈硬化治療

動脈硬化患者は血液中のコレステロールが高値であり、そのために血管壁にコレステロールの沈着が起こります。血液中から血管壁に侵入したマクロファージと呼ばれる白血球由来の細胞が、この沈着したコレステロールを取り込み、細胞内にコレステロールを貯め込み、泡沫細胞と呼ばれる細胞に変化します（図3）。泡沫細胞が多数集まることによって、徐々に血管内腔の狭窄が進行します。また、動脈硬化の血管では血管内皮が傷ついており、白血球の浸入が一層、促進されています。従来、動脈硬化に対しては、原因である血液中のコレステロールを低下させる薬物を用いた治療が中心であり、特にスタチンと呼ばれるコレステロール降下薬の開発によって、動脈硬化治療は飛躍的に進歩しました。しかし、なお多数の患者が毎年動脈硬化によって亡くなっており、コレステロール低下以外の作用点をもつ治療薬の開発が望まれています。

### 動脈硬化は血管の炎症である

動脈硬化の血管壁ではコレステロールを取り込んだマクロファージが炎症を引き起こし、血管内皮の傷害も相まって、さらにはあたらしい白血球を呼び寄せて泡沫細胞の集積が進行するという悪循環が起こっています。そこで、このマクロファージがひきおこす炎症と血管内皮傷害を断ち切ってやる必要があります（図3および4）。

### 血管の炎症を抑制する新しい治療薬の開発

この新しい治療薬は、血液中に存在する脂質性の生理活性因子スフィンゴシン1-リン酸に対する受容体の遮断薬です。スフィンゴシン1-リン酸は血液中に存在し、全身を循環しホルモンのように作用している物質です。多久和教授らのグループや海外の研究グループによって10年前にその受容体が発見されて以来、活発に研究がおこなわれ、5種類の受容体を介して免疫や心臓血管機能を調節するなど、重要な機能を持っていることが明らかになってきました。最近では同じ脂質性の生理活性物質であるプロスラグランジンにちなんで、第二のプロスラグランジンとも呼ばれています。

多久和教授らは、まず、この5種類のスフィンゴシン1-リン酸受容体の中のスフィンゴシン1-リン酸2型受容体遺伝子を欠損するマウスを作成し、このマウスに動脈硬化を引き起こして、2型受容体を欠損していないマウス（正常マウス）と、動脈硬化の程度を比較しました。驚くべきことに、スフィンゴシン1-リン酸2型受容体欠損マウスでは正常マウスと比較して動脈硬化の進行が著しく抑制（約70%抑制）されていました（図5）。さらに、動脈硬化に関わっているのは、マクロファージと血管内皮細胞上に存在するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体であることも発見しました。詳しく血管の動脈硬化病変を調べたところ、泡沫細胞の数が減少し、炎症をひきおこす物質の産生も低下し、血管内皮がより健康に保たれていることが分かりました。つまり、2型受容体欠損マウスの血管では、動脈硬化部位におこる血管の炎症が強く抑えられていました。

次に、スフィンゴシン1-リン酸2型受容体を持っている正常マウスに、スフィンゴシン1-リ

ン酸2型受容体を遮断する化合物 JTE-K1 を3カ月にわたって投与しました。すると、2型受容体遺伝子欠損マウスと同様に、動脈硬化の進行が強く抑制されました（図6）。マクロファージによるコレステロールの取り込みが低下し、泡沫細胞の数が減少していました。

#### 新しい動脈硬化治療の可能性

このスフィンゴシン1ーリン酸2型受容体遮断薬は、動物実験で強力な効果が確認された段階です。今後、副作用の有無を調査し、その後、ヒトにおける効果を確認する臨床試験に進んでいく必要があります。

このスフィンゴシン1ーリン酸2型受容体遮断薬は、従来の動脈硬化の中心的な治療薬であるコレステロール降下薬スタチンとは全く異なる作用機序に基づく薬物なので、コレステロール低下薬との併用により、従来の治療では十分な効果がえられなかった患者に対しても有効性を示すのではないかと期待されます（図4）。

## 粥状動脈硬化の進行

脂肪線条(内膜におけるコレステロールの蓄積)

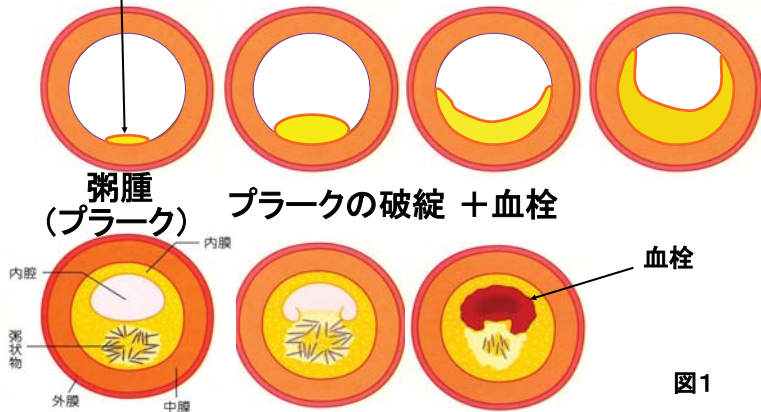


図1

## 粥状動脈硬化によって引き起こされる疾患

- ・ 虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)
- ・ 脳梗塞
- ・ 下肢虚血

図2

## 粥状動脈硬化病変の進展と血栓による閉塞

① 動脈硬化の発症機序 (Hass)

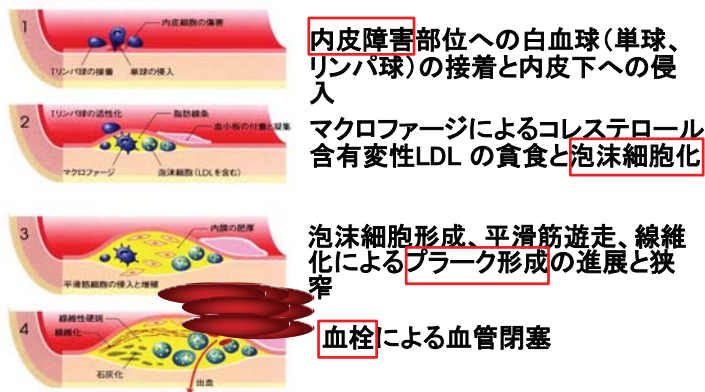


図3

粥状動脈硬化の原因は血管壁におけるコレステロールの蓄積であるが、**血管の炎症**も重要な役割をはたす

コレステロール  
低下療法  
(スタチン)

白血球、内皮細胞、平滑筋の炎症応答や遊走の制御による新しい動脈硬化治療法の開発

より強力な粥状動脈硬化療法

図4

## スフィンゴシン1-リン酸2型受容体遺伝子欠損マウスでは粥状動脈硬化が強く抑制される



図5

マウスの大動脈を切り開いて、内腔を示してある。赤色の部分が動脈硬化病変を示す

## スフィンゴシン1-リン酸2型受容体遮断薬JTE-K1の長期投与により、動脈硬化が抑制される

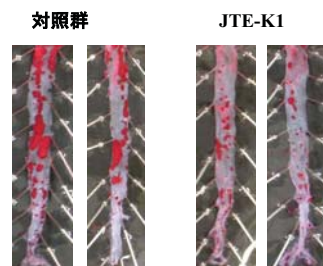


図6