



東北大学



平成23年7月29日

東北大学大学院医学系研究科

**動脈硬化の新たな分子機序を解明
～心筋梗塞・脳梗塞などの予防・治療に応用性～**

東北大学大学院医学系研究科代謝疾患医学コアセンター・片桐秀樹教授、高俊弘助教、分子代謝病態学分野・石垣泰准教授らのグループは、動脈硬化発症の新たな分子メカニズムとして、小胞体ストレス*1による CHOP*2の誘導が関わっていることを解明しました。

心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患は日本人の死因の3分の1を占め、食生活の欧米化に伴って、ますます増加の一途をたどっています。その原因として、血中コレステロール値の上昇や肥満・メタボリックシンドロームなどが知られており、これらの代謝異常が、血管病変である動脈硬化をひきおこすメカニズムについて、世界中で精力的に研究が進められています。同研究グループは、小胞体ストレスによって誘導される CHOP と呼ばれるタンパク質が、動脈硬化の発症に大きく関与していることを解明しました。この研究成果は、米国専門誌 *Circulation* 誌電子版（米国時間8月1日）に掲載予定です。

CHOP は、小胞体ストレスがかかると増加し、細胞障害を起こすタンパク質として知られています。また、動脈硬化病変部位では CHOP が増加していることから、同部位には小胞体ストレスがかかっているものと考えられています。同研究グループは、CHOP を作ることができないマウスを作製し、動脈硬化発症への影響を検討したところ、このマウスは、コレステロールが高くなっても動脈硬化が起こりにくいことを見出しました。さらに、この動脈硬化阻止効果は、血管細胞・血球細胞の相互作用による「血管における炎症」が抑制された結果によるものであることを明らかにしました。これらから、小胞体ストレスと動脈硬化との因果関係が直接証明され、「小胞体ストレス→CHOP 増加→血管炎症」という一連のプロセスが動脈硬化発症の分子機序に関わっていることが解明されました。さらに、本研究では、ステント留置治療の後などで血管が狭窄になった状態に匹敵するマウスモデルにおいても同様に、この「小胞体ストレス→CHOP 増加→血管炎症」システムが関与していることを示しました。

小胞体ストレスは、糖尿病や神経変性疾患など、様々な疾患の発症メカニズムとして最近注目を集めていますが、動脈硬化や血管治療後の狭窄においても、小胞体ストレスが関わっていること、および、その分子機序としての CHOP の役割が、本研究により明らかになりました。成果は、高

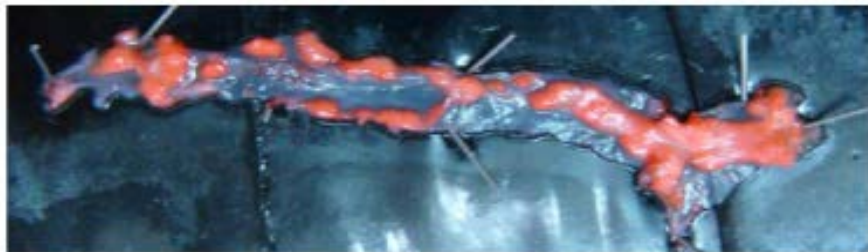
コレステロール血症による動脈硬化性疾患やステント治療後の血管狭窄など、直接死因につながる疾患の新たな予防法・治療法の開発につながるものと期待されます。

【参考図】

**CHOP+/+;
apoE-/-**



**CHOP-/-;
apoE-/-**



大動脈内壁の動脈硬化部位の染色

高コレステロール血症マウス (apoE^{-/-}) の大動脈を縦切りとし、大動脈内壁を染色。動脈硬化部位が赤く染色される。CHOP をもつ通常の高コレステロール血症マウス (上段) では、ほぼ全体的に動脈硬化が形成されるが、CHOP を産生できないようにすると動脈硬化のでき方が圧倒的に少なくなった (下段)。

論文 : Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses (邦訳 : 小胞体ストレスタンパク質 CHOP が、生体ストレス反応増強をおこして、動脈硬化進展に関与する)

掲載誌 : Circulation (米国心臓協会による専門誌) 電子版 8月1日付 <雑誌の2010年度のImpact Factorは14.4>

用語説明 :

*1 小胞体ストレス

タンパク質は mRNA から翻訳されアミノ酸のつながったものとして合成される。その後、細胞内

の小胞体と呼ばれる場所で折り畳まれ、個々のタンパク特有の立体構造ができあがる。折り畳みがうまくいかなかったタンパクが小胞体でたまるようになると、小胞体に悪影響（ストレス）がかかることを小胞体ストレスと呼ぶ。小胞体ストレスが加わると細胞は直ちにストレスから回避するための防御システム（小胞体ストレス応答）を活性化させる。

*2 CHOP

正式名称は C/EBP homologous protein。小胞体ストレス応答の一つとして小胞体ストレスに応じて誘導され、修復不能なほどの小胞体ストレスがかかった時に細胞を死（アポトーシス）に至らしめるタンパクとして知られている。一方で、本研究により、細胞死だけでなく、小胞体ストレス応答の増幅や炎症の惹起にもかかわっているという CHOP の新しい役割が解明された。

（お問合せ先）

東北大学大学院医学系研究科 代謝疾患医学コアセンター
教授 片桐秀樹 （かたぎり ひでき）
電話番号：022-717-8228（直通）、022-717-8169（Fax）
E-mail：katagiri@med.tohoku.ac.jp

（報道担当）

東北大学大学院医学系研究科 広報室
長神 風二 （ながみ ふうじ）
電話番号：022-717-7908、022-717-7923（Fax）
E-mail：f-nagami@med.tohoku.ac.jp