

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	断酒補助薬アカンプロサートは動脈硬化症・認知症に有効か？ —CD36 発現を介した oxLDL・A β の細胞内蓄積抑制作用—
キーワード	① 動脈硬化症、② 認知症、③ NMDA 受容体

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ヤマダ アヤノ 山田 彩乃
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福岡大学 薬学部 薬物送達学研究室 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福岡大学 薬学部 薬物送達学研究室 助教
プロフィール	福岡大学薬学部薬学科を卒業し、同大学院薬学研究科博士課程へ進学。学部生時代より、動脈硬化症関連の副作用を有する薬物について研究。

1. 研究の概要

炎症性疾患の一つとされる動脈硬化症は、世界最大の死因であり、さらにアルツハイマー型認知症 (AD) を発症・増悪させる。超高齢化社会に伴い、密接な関係にある「動脈硬化症」と「AD」の患者数は増加している。しかし、両疾患に対する根本的な治療法がないのが現状であるため、両疾患の予防・軽減・治療の確立が、医学的・社会的にも急務である。そこで、グルタミン酸 N-Methyl-D-Aspartate 型受容体 (NMDAR) 阻害が、①末梢炎症、②AD、に有用であることを基に、NMDAR 阻害作用をもつ経口断酒補助薬アカンプロサート (ACAM) に着目した。現在、動脈硬化症・AD に共通した標的物質に着眼する基礎研究や、ACAM の動脈硬化症に対する基礎研究はほとんどない。動脈硬化症及び AD に共通する NMDAR に焦点を当てようとする本研究は独創的な研究であり、現代の社会問題解決に向けた新たな試みである。そこで、本研究では NMDAR を介した ACAM の動脈硬化症に対する新規作用の可能性を検証した。

2. 研究の動機、目的

本申請者は、これまで動脈硬化症や大動脈瘤・解離の発症・増悪などの心疾患イベントに関連する薬物有害作用の研究に取り組んでいる。具体的に、動物実験では、動脈硬化症モデルマウスである ApoE KO マウスにおいて経口禁煙補助薬バレニクリンが、動脈硬化巣形成を促進させることを明らかにした。動脈硬化巣形成に至る過程では、まず血管内皮に浸潤した単球がマクロファージへ分化し、スカベンジャー受容体 (CD36 など) を介して oxidized low-density lipoprotein (ox LDL) を取り込み、細胞内に蓄積する。マクロファージは次第に肥大化して泡沫化細胞となる。泡沫化マクロファージが血管内皮に蓄積し、プラーク形成へ導く。そこで、本申請者は、培養マクロファージを用いて、バレニクリンがスカベンジャー受容体発現の増加及び oxLDL 排出機構の発現減少により、oxLDL の細胞内蓄積を増加させることを明らかにした。したがって、本研究では動脈硬化巣形成プロセスの中でも「oxLDL の細胞内蓄積」に着目した。さらに、CD36 発現は神経細胞でも明らかにされており、アミロイド β (A β) との結合

による炎症反応が AD 発症へと繋がる (Ana-Maria D et al., 2021)。つまり、ACAM が CD36 発現減少により動脈硬化巣の形成を抑制し、かつ A β との結合を阻止できれば、両疾患の薬物治療の選択肢が広がると考え、本研究を着想した。そこで、NMDAR を介した ACAM の動脈硬化症に対する新規作用の可能性を CD36 に着目し、動脈硬化症及び AD 治療の新規標的としての可能性を追求することを目的とした。

3. 研究の結果

【実験 1】動脈硬化症に対する ACAM の効果

ApoE KO マウスにおいて、ACAM は動脈硬化巣の形成を抑制した (図 1)。さらに、培養マクロファージ (RAW264.7 細胞) において、ACAM は oxLDL を細胞内に取り込むスカベンジャー受容体 CD36 の発現を有意に減少させた (図 2)。そこで、マウス腹腔マクロファージに ACAM 処理後、oxLDL を取り込ませ、oxLDL の細胞内取り込み能を評価した。その結果、ACAM は、oxLDL の取り込みを有意に減少させた (図 3)。したがって、ACAM はマクロファージの CD36 発現を減少させることで、oxLDL の細胞内取り込みを阻害し、動脈硬化巣の形成及び不安定化を抑制することが考えられる。

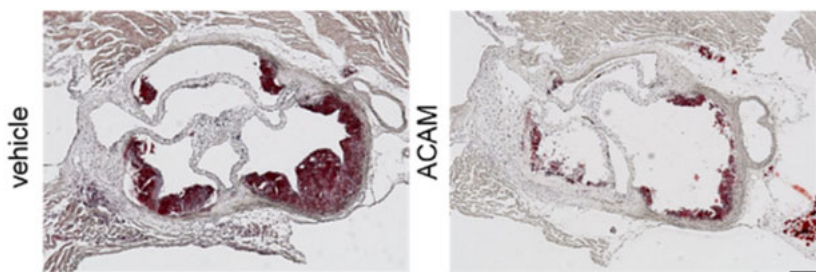


図 1. ACAM による動脈硬化巣の抑制

100µm

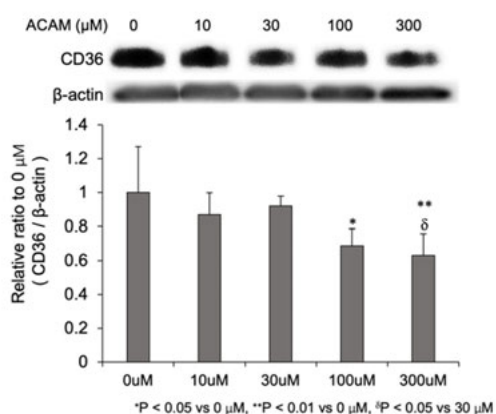


図 2. ACAM による CD36 発現の減少

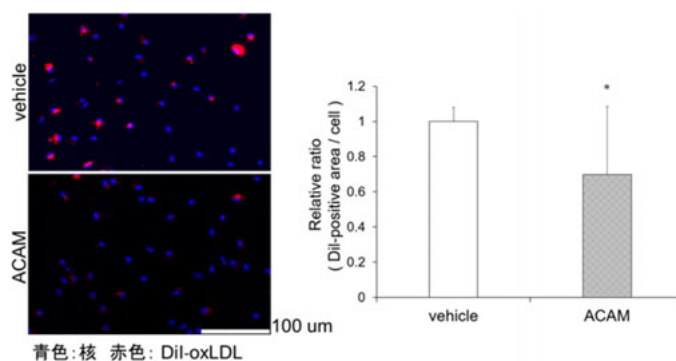


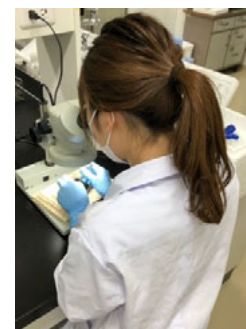
図 3. ACAM による oxLDL 取り込みの減少

【実験 2】AD に対する ACAM の効果

神経細胞 (SH-SY5Y 細胞、ヒト神経芽細胞腫) を用いて、ACAM による CD36 の発現変化を評価した結果、ACAM は CD36 発現を濃度依存的に抑制した。したがって、ACAM は神経細胞における CD36 発現を減少させることで、A β 蓄積を抑制する可能性がある。

また、中枢において NMDAR 活性化は脳内炎症に関与する COX-2 発現を増加させる (Hyo Young Jung et al., 2019)。そこで、ACAM による抗炎症効果を検証するため、Lipopolysaccharide (LPS) によって炎症を誘発させた SH-SY5Y 細胞に ACAM を処理し、炎症性サイトカイン (TNF- α , COX-2, IL-6) のタンパク発現を評価した。SH-SY5Y 細胞において、LPS は TNF- α , COX-2 の発現を増加させた。一方、ACAM は TNF- α , COX-2 の発現増加を抑制した。しかし、IL-6 発現の変化は確認できなかった。したがって、ACAM は神経細胞に対して TNF- α , COX-2 の発現を減少させることで炎症を抑制する可能性が示唆される。

以上のことから、ACAM はマクロファージにおいて CD36 発現を減少させ、oxLDL の細胞内取り込みを阻害し、動脈硬化巣形成を抑制することが示唆される。また、神経細胞においても CD36 発現を減少させ、A β



蓄積を抑制することで、AD の発症・進展を抑制するかもしれない。また、ACAM は、神経細胞の炎症に対しても有効であることが期待できる。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は、「AD 併発動脈硬化症予防領域の開拓」を大きな野望として掲げています。

動脈硬化症は国内だけでなく、世界中から危険視されている死因の1つです。また、超高齢化社会に伴い 2050 年までに罹患者数が約 3 倍増加すると推測されています (Tiwari S et al., 2019)。同様に、認知症患者も年々増加し、2050 年には 1 億 3150 万人に達すると推定されています (日老医誌, 2019)。相互で増悪関係にある AD 併発動脈硬化症により心筋梗塞や脳卒中などが惹起されれば、手足などの運動麻痺、感覚麻痺、言語障害、高次脳機能障害などの多様な後遺症が残存します。認知機能が低下した AD 患者の QOL 低下は精神的ストレスだけでなく、その家族においても介護・看護による精神的、肉体的疲弊を来し、患者と家族の大きな負担が社会問題化しています。実際に今現在、実祖母が AD・動脈硬化症を併発しており、本人はもとより自由を奪われた両親の多大なる負担を目の当たりにしています。まさに私自身が社会問題に直面している一国民でもあります。従って、密接な関係にある「動脈硬化症」と「AD」治療の開発は急務かつ最重要課題であると考えています。

現在、両疾患の根本療法はなく、併発における治療も各疾患の対処療法のみです。自身の研究により、AD 併発動脈硬化症に対して、NMDAR を標的とした新規作用を解明することで、動脈硬化巢形成の抑制、更に動脈硬化症により進行する AD も改善できると考えています。今後は、治療だけでなく、予防領域に研究範囲を広げることで、超高齢社会に生きる全国民の健康維持に貢献できると確信しています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は奨励金を賜りまして誠にありがとうございました。

また、本研究に共感し、ご期待いただけたことを心より嬉しく思います。

私自身、研究者として日が浅く、手探り状態からのスタートでしたが、本奨励金により研究を進めることができました。

一見、研究が進んでいるように見える AD・動脈硬化症分野もまだ開発途上です。相互に増悪関係をもつ動脈硬化症と AD に対して同時かつ根本的な治療・予防の実現を目指します。また、女性研究者として、また AD・動脈硬化症患者の家族として、本邦の更なる健康寿命向上に貢献できるよう邁進してまいります。

甚だ略儀ながら書中にてご支援のお礼を申し上げます。