

[Press Release]

## 筑波大学人間総合科学研究科(基礎医学)記者説明会 概要

2005年 9月 21日(水) AM 10:30 - 11:30

筑波大学 医学専門学群棟 4A411 会議室

- 1 発表タイトル：動脈硬化性疾患の予防・治療における新たな展開  
-標的としてのC反応性蛋白
- 2 発表者：筑波大学人間総合科学研究科（基礎医学）  
範 江林（ふあん じゃんりん）助教授
- 3 発表概要：C 反応性蛋白(CRP)は現在、心筋梗塞発症の予測因子として世界的な注目を浴びているが、疾患の主因である動脈硬化との関連性は不明であった。範助教授らは、CRP と動脈硬化との間に密接な関係があることを明らかにし、心疾患発症の予防および治療における新たな標的としてのCRP の有用性を示した。
- 4 発表内容および添付資料：別紙参照
- 5 発表雑誌：American Journal of Pathology（米国病理学雑誌）に、専門家による論説付きで掲載されるとともに、オンラインニュースとして世界のマスコミを通じてプレスリリースされる。
- 6 注意事項：報道解禁日を9月22日とする
- 7 用語解説：C反応性蛋白 古くから知られる免疫系の蛋白。その名前は、細菌の持つ多糖類(C-ポリサッカライド)と強く結合する蛋白として発見されたことに由来する。臨床では全身性の炎症の指標として頻用されている。

[PRESS RELEASE]

2005年9月21日  
筑波大学人間総合科学研究科

## 動脈硬化性疾患の予防・治療における新たな展開 -標的としてのC反応性蛋白

### 概要

C反応性蛋白(CRP)は、その血中濃度から心筋梗塞や脳梗塞の発症する危険性を予測できるマーカーとして、現在、世界的に注目されているが、これらの疾患の基盤をなす動脈硬化と、CRPとの関連性についてはこれまで不明であった。今回、筑波大学人間総合科学研究科(基礎医学)の範江林助教授らは、CRPと動脈硬化との間に密接な関係があることを動物モデルにより明らかにした(American Journal of pathology, 9月22日発表)。これによりCRPは、単なる予測因子として診断や経過観察に用いられるだけでなく、疾患発症の予防・治療における標的として有用である可能性が示された。

### 背景

心筋梗塞や脳梗塞といった、動脈硬化を基盤として起こる血管疾患は、世界の死因のおよそ3割を占め、日本においてもほぼ同様の傾向を示している。これらの疾患の代表的な危険因子として高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙が知られており、危険因子を多く有する患者が高率に疾患を発症し、死亡もしくは重篤な後遺症に苦しむことが明らかにされてきた。しかしながら、実際に心筋梗塞を発症した患者を詳細に解析すると、上に示したような危険因子を全く持たないのに発症した患者が、全体の約2割にも上ることが明らかとなった。そのため、疾患の発症に関わる新たな容疑者の搜索は、これらの疾患の犠牲者を減らす上で非常に重要である。C反応性蛋白(CRP)は、近年、その血中濃度が高い患者において高率に心筋梗塞を発症することが明らかにされ、疾患発症の予測因子として大きな注目を集めている。しかしながら、心血管に爆弾を抱える患者の血中で、大量のCRPは、野次馬のように「ただいる」だけなのか、それともCRP自身が積極的に動脈硬化に関係し、疾患の発症に直接影響しているのか

という疑問は、これまで明らかにされていなかった。

## 研究の概要

範助教授は、20年以上にわたり、動脈硬化の発症メカニズムに関する研究を精力的に行っており、ここ数年は遺伝子改変ウサギという世界でも大変ユニークなモデルを駆使した独創的な研究を行い、この分野において世界をリードする存在となっている。今回の研究では、動脈硬化の疾患モデルとして確立された2種類の高脂血症ウサギと、心筋梗塞を発症した患者の冠動脈を用いて、動脈硬化とCRPとの関連性について詳細な検討を行った。その結果、高脂血症ウサギにおいて、動脈硬化が強いウサギほど血中にCRPが多いことが明らかになった。またウサギおよび患者の血管において、動脈硬化の起こっているその場にCRPがいるのかどうかを探索し、CRPがほとんどの動脈硬化病変内に存在することを発見した。また、これらのCRPがいったいどこから来たのかを解明するために、体の様々な臓器におけるCRP遺伝子の発現を調べあげ、その結果、CRPは肝臓のみで作られており、そこから血中に放出されていることを明らかにした。動脈硬化の現場では様々な細胞が悪事を働いているが、その主犯格としてマクロファージと呼ばれる細胞がよく知られている。以前の報告で、このマクロファージが動脈硬化の場でCRPを大量に作り出していることが、他の研究グループにより示されていた。今回の範助教授らの研究では、過去の報告の何倍もの数のマクロファージを精査したところ、マクロファージがCRPを作っているという証拠は得られず、CRP産生に関してはマクロファージは無罪であることを示す結果となった。

## 研究結果の意義と展望

以下に示す3つの大きな成果をあげることができた。

1. CRPは動脈硬化や心筋梗塞の発症するまさにその場所に大量に居合わせていることを明らかにし、患者の血中をただ流れているマーカーとしてだけではなく、積極的に疾患の発症に関わっている可能性を提示することとなった。
2. 動脈硬化の病巣に存在するCRPは肝臓で合成されたものが血液を通じて流れ込んでいることを発見し、CRPを予防や治療の標的とする際には肝臓での合成を抑えるのが最も重要だと提言した。
3. CRPを低下させる治療法や薬剤の開発を行う上で、今回用いたような疾患モ

デルウサギが大変有用であることを示した。

これらの成果により、心筋梗塞発症の新たな危険因子の存在を示唆することになっただけでなく、CRP が心筋梗塞や脳梗塞の予防および治療における新たな標的となった際には、その標的に対する具体的な戦略を立てる上で大変重要な情報を今回提示したことになる。

今後は、CRP と動脈硬化との関連性について、より詳細に因果関係を明らかにするために、新たな遺伝子改変モデルウサギの開発を行っていくことを計画している。

### 市場性について

現時点では推測の域を出ないが、小さなスケールで考えると CRP 薬剤開発の際に製薬企業が我々のウサギモデルを使用する可能性が考えられ、より大きく見ると、CRP 低下治療が心筋梗塞発症の抑制につながるようになった場合、日本国内にとどまらず、世界の心筋梗塞および脳梗塞患者の減少につながり、CRP 低下薬販売による利益のみならず先進諸国の医療費負担の軽減も生じるなど、結果として社会経済にもたらす効果は計り知れない。

### 発表雑誌

American Journal of Pathology (米国病理学雑誌)

---

<<本件に対するお問い合わせ>>

筑波大学人間総合科学研究科 (基礎医学) 助教授 範 江林

電話 : 029-853-7462

E-mail: [J-LFAN@md.tsukuba.ac.jp](mailto:J-LFAN@md.tsukuba.ac.jp)

---

## 論説

### C 反応性蛋白と動脈硬化：新たな洞察

ドイツ ウルム大学 第二内科

Jan Torzewski

今月号の American Journal of Pathology (米国病理学雑誌) で、C 反応性蛋白 (CRP) と動脈硬化の分野において大変重要なカギとなる論文が筑波大学病理学範グループによって発表された。この分野では、CRP は現在、心血管病研究において最も活発な議論がされている。何故この論文で示したような CRP の作用に対してこのような多くの関心が寄せられているのか。その理由は、以下に要約する通りである。

まず1つめに、CRP は、心血管疾患発症の予測因子として非常に有用であることが既に実証されていることである。

2つめには、CRP はどうやら予測因子としてだけでなく、心血管疾患の危険因子である可能性を有すること、すなわち、CRP は動脈硬化の発症に直接関係しているかもしれない、ということである。

3つめは、もしも CRP が本当に心血管疾患の危険因子であるなら、CRP は創薬の標的となり得る、そして、CRP 値の低下治療が、心血管疾患の一次予防および二次予防における新たな手段として用いられる可能性が生じる、ということである。

これらのことは、医学領域のみならず社会経済的にも多大な影響を及ぼす可能性を秘めているのである。他の活発な研究分野と同様に、心血管疾患における CRP の役割に関して様々な一致しない見解が出され、活発な議論がなされている。そして、このような多様な意見がある背景には、上に挙げた3つの点が存在している。

1つめの、CRP の心血管疾患の予測因子としての役割については、おおよその見

解の一致が見られており、その科学的な証拠としても、いくつかの大規模かつ正確に検討された試験の結果が報告されている。American Heart Association (米国心臓学会)は既に、心血管疾患の発症予測に関するガイドラインの中で、CRP 値の測定を採用している。しかしながら、少数の国の研究において、CRP 値と心疾患発症との間に強い関連性は見られなかったという結果が得られ、他の予測因子と比し、CRP の予測因子としての重要性を疑問視する研究者も現れ始めた。

2つめの点、すなわち、CRP が心疾患発症の危険因子では、という仮説に関しては、現在のところ、国際的な見解の一致は皆無である。CRP が動脈硬化と関係するという仮説は 1982 年に初めて提唱され、その当時の研究者たちは、LDL と CRP との間に関連性があることを実証してみせた。その報告については最近になって、他の研究者らによる様々な種類の LDL を用いた研究により、その報告が正しかったことが確認されている。しかし、初めてその仮説を提唱した研究グループがそれから 3 年後の 1985 年、CRP がヒト、および、ウサギのどちらの動脈硬化病変部にも存在していなかった、という論文を発表したことにより、科学的な関心は薄れていってしまった。その数年後、他の 2 グループによって報告された、ヒトの病変部に CRP が存在した、という小さな論文は完全に無視されていた。科学的な関心が再び蘇ってきたのは、それからおよそ 15 年後、疫学的な調査により CRP が心疾患発症の予測因子であることが立証されてからであった。

ヒトの動脈硬化病変部において、補体を活性化する因子の検索を行った 1998 年、CRP が実はヒトの動脈硬化病変の各段階において幅広く存在し、活性化した補体分子と一致した局在を示していることが発見された。この発見はその後、様々なグループによって確認され、それがきっかけとなり多くの研究者が CRP と動脈硬化との関連性についての研究を行うようになり、CRP が動脈硬化と関係の深い細胞である単球／マクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞のそれぞれを活性化することが明らかにされていった。しかし、これらの多くの研究には、実は決定的な問題が存在していた。これらの研究にはすべて市販された精製 CRP が使用されていたのだが、この精製 CRP には、リポポリサッカライド (細菌の持つ多糖類)、アジ化ナトリウム等が混入していたのだった。実際、最近の報告で、血管内皮細胞への CRP の作用を示した論文のほとんど全てが、実は CRP

自身ではなく上記に示したような物質の汚染による作用であることが明らかになっている。このような状況のために、CRP による血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の活性化作用というのは生物学的に納得のいくものではなく、分子的な解釈が欠けていると言わざるを得ない。

ある疾患に対する、ある分子の役割を理解するために最も適した方法は、その分子の生理学的な機能について再検証することであろう。CRP は、そもそも古い免疫分子であり、抗体と同じような多くの機能的特徴を有している。その機能を挙げると、CRP は様々なリガンドに結合する (LDL や変性 LDL を含む)、補体を活性化する、生物学的な分子をオプソナイズする、そして  $Fc\gamma$  受容体群と結合し情報伝達を行う、などである。CRP と補体は、免疫機能の進化過程のごく早期から存在し、それは単球/マクロファージと同時期である。したがって、血管生物学的および動脈硬化における CRP の標的細胞を考えた際、単球/マクロファージが有力ではないかと考えるのは自然であり、一方で血管内皮細胞や血管平滑筋細胞ではなさそうだとすることがわかってくる。その仮説を裏付けるかのごとく、ヒトの動脈硬化病変において、CRP が単球/マクロファージや泡沫細胞と一致した局在を示すという報告が存在する。それに加えて、CRP と補体分子は、単球/マクロファージを遊走させる働きを持ち、またそれらの単球/マクロファージは  $Fc\gamma$  受容体や補体の受容体を高レベルに発現しているのである。これらの事実から推測すると  $Fc\gamma$  受容体や補体は、CRP による LDL のオプソナイズとも関係していると考えられることもできる。

したがって、LDL、CRP、補体、そしてマクロファージらとの相互作用は、動脈硬化の発生段階において、血管壁での炎症過程を巧みに調節しているのでは、という仮説が浮上してくる。

生体内での研究成果と細胞での実験結果が矛盾することはよくある。ここで私は実験モデルに関する重要な点について言及しておきたい。それは、現在最も幅広く使用されている動物モデルであるマウス、は、CRP 機能研究においては適さない、ということである。なぜなら、マウスにおいて CRP は急性相反応物質としての機能を有さないからである。この問題を解決するために、ヒトの CRP を過剰発現した遺伝子改変マウスが作製され、心血管疾患と CRP との関連性に関する研究に用いられた。最初の2つの論文では、動脈硬化、急性心筋梗塞の

発症に対して CRP が強く関係しているという結果が得られたが、最近の2つの報告では、何の効果も見られなかった。これらのうち、どちらの報告が正しいのかを判断するのは非常に難しい。なぜなら、このマウスモデル自身がいくつかの問題を抱えているからである。ヒト CRP はマウスにとって外来の抗原であるため、マウス体内での免疫機能に対する作用を考えた際、多くの不明な現象が生じる可能性がある。このような問題は、動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスとヒト CRP マウスを掛け合わせた実験でさらに複雑なものとなる。なぜなら ApoE 欠損マウスは、補体系の機能が完全に欠損しているのである。簡単に言ってしまうと、このようなモデルの実験系を確立することには価値があるが、このモデルで、ヒトの動脈硬化に対して CRP が積極的な作用があるかという疑問に答えるのは、非常に難しい。

このような現状の中で、今月号の *American Journal of Pathology* に掲載された範グループによる論文は、非常に興味深い。著者らは、確立された動脈硬化モデル動物であるコレステロール負荷ウサギおよび WHHL ウサギ(遺伝的な高脂血症モデル)を用いて、動脈硬化に対する CRP の作用について検討を行った。興味深いことに、用いられた動物は、あのウサギである。20年以上前、この問題に関する関心を失わせる原因となったあの動物が、今現在、我々の興味を強く惹き付けているのである。この分野の専門家として、著者らは3つの主要な結果を示した。1つは、高脂血症ウサギにおいて、CRP が著しく増加していることである。2つめは、増加した CRP は、これらの動物の動脈硬化病変と強い相関関係にあったことである。3つめは、CRP はウサギの動脈硬化病変において幅広く存在しており、その CRP は動脈壁内で作られたのではなく、循環中から浸み込んだものということである。これらの結果はコレステロール負荷ウサギと WHHL ウサギの両方で同様に観察されており、ひとつひとつの解析結果は、非常に多くのウサギを用いて確証されている。確かに、この論文では CRP の上昇が動脈硬化発症の原因かどうかは明らかにされていないし、ウサギにとって CRP が急性相反応物質として作用していることは既知ではあるものの、他の機能については不明な点が多いというのも事実である。

しかしながら、この論文では、私がこの解説文の初めの方に書いた3つの点の、3番目の問題を解決しうる重要なヒントを与えてくれている。つまり、薬剤に



よる CRP 値の低下が動脈硬化の改善につながるのか？という点である。現在、CRP 低下の戦略として、以下に示す4つが考えられている。1)肝臓における CRP 合成の転写抑制、2)アンチセンス法、3)CRP による補体活性化の阻害、4)CRP 受容体の阻害。製薬企業は現在、これらの戦略に基づいた検討を行っている。この、範グループにより今月号の *American Journal of Pathology* に掲載された論文は、今後の CRP 抑制剤の開発のための有力な動物モデルを提示していると言える。さらに、もしこれらの薬剤が LDL 値に影響がない時には、動脈硬化に対する CRP と LDL それぞれの独立した作用を明らかにすることが出来るだろう。最後に、これらのウサギモデルは、様々な CRP 抑制治療の有効性、特異性、そして毒性などを明らかにする上でも適したモデルとなるだろう。

動脈硬化に対する CRP の作用について相反する論説や結果が存在することを認識しつつ、一人の循環系内科医としての私的な解説を終わりにしたいと思う。我々は、動脈硬化治療を目的とした CRP 低下治療を行うべきである。さもなければ、心血管疾患に苦しむ患者を救うチャンスを逃すことになるかもしれない。