

進化の過程で失われた遺伝子がヒトに動脈硬化をもたらす

研究成果のポイント

1. 2～3百万年前に、現生人類の祖先でその機能が失われた遺伝子 *CMAH* が、ヒトに特異的な疾患である動脈硬化と関連する可能性を見出しました。
2. 赤身肉の過剰摂取が心臓血管病のリスク因子となるメカニズムに、酵素 *CMAH* が合成する異種性のシアル酸 Neu5Gc のヒト体内での蓄積と、抗 Neu5Gc 抗体により惹起される微小炎症が関与する可能性を見出しました。
3. 進化の過程でヒトと他の哺乳動物との間に生まれた糖鎖（シアル酸分子種）の違いが、ヒトの動脈硬化における内因性かつ、外因性のリスク因子となりうることが示唆されます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 川西邦夫助教らの研究グループは、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校（University of California, San Diego, UCSD）の Glycobiology Research and Training Center で行なった研究において、ヒトが進化の過程で失った遺伝子 *CMAH* が、動脈硬化の原因となる可能性を見出しました。

動脈硬化は、世界の死因の約1/3を占める心臓血管病（cardiovascular disease, CVD）や、脳血管障害の原因となる疾患です。加齢、高脂血症、高血圧、肥満、喫煙などがCVDのリスクとなりますが、CVDの初発患者のおよそ15%では、これらの主要なリスク因子が認められません。一方、哺乳類の細胞表面を覆う糖鎖の末端に位置するシアル酸^{※1)}には、Neu5AcとNeu5Gcがあり、細胞間の複雑な認識機構に関与することが知られています。CMP-Neu5Ac水酸化酵素（*CMAH*）^{※2)}は、Neu5AcをNeu5Gcに変換する酵素（図）で、ヒト以外のほぼ全ての哺乳類が*CMAH*を持ち、Neu5Gcを合成しますが、ヒトは活性のある*CMAH*を持たないため、Neu5Gcを合成することができません。

本研究グループは、ヒト同様にNeu5Gcを合成できない*Cmah*欠損マウスは、野生型マウスに比べて、進行した動脈硬化病変を形成することを発見しました。コホート研究やメタアナリシスから、赤身肉（牛肉、豚肉、羊肉など）の過剰摂取が、CVDや大腸癌のリスク因子となることが知られています。ヒトが抗Neu5Gc抗体を持つこと、赤身肉がNeu5Gcを多く含むことから、*Cmah*欠損マウスに抗Neu5Gc抗体を惹起させ、Neu5Gcを含む食事を与えると、他の実験条件と比べて動脈硬化が悪化することがわかりました。

本研究の成果は、2019年07月22日付「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*」で公開される予定です。

* 本研究は、米国心臓協会（American Heart Association, AHA）による、博士研究員フェロースhip（研究期間：2017年07月 – 2018年09月）の助成を受けて実施されました。

研究の背景

動脈硬化は数千年前のミイラにも認められ、太古から人類を苦しめてきた疾患の一つです。1991年に氷河から発見された「アイスマン」は、5300年前の世界を生きましたが、動脈硬化病変を抱えていたことが明らかになっています。10年ほど前、Nissi Varki教授ら（Department of Pathology, UCSD）は、ヒトと近い種であるチンパンジーの死因を調査しました。この研究で、チンパンジーはヒトより高い血清コレステロール値、中性脂肪値を示し、血圧も高値でありながら、動脈硬化病変が稀少であること、主な死因と推定される病変に、「CVDを伴わない心臓の線維化」が存在することが明らかになりました。

ヒトとチンパンジーの違いの一つに、CMAH（CMP-Neu5Ac水酸化酵素）の有無があります。CMAHは、細胞表面を覆う糖鎖の末端に位置するシアル酸Neu5AcをNeu5Gcに変換する酵素で、ヒト以外では、ほぼ全ての哺乳類がCMAHを持ち、Neu5Gcを含む糖鎖を合成していますが、ヒトでは、およそ2～3百万年前にCMAHの機能が失われた（CMAHの遺伝子CMAHが偽遺伝子化^{注3}した）と考えられており、Neu5Gcを作ることができません。ネアンデルタール人の化石のシアル酸組成解析でも、Neu5Acのみが検出されています。微生物の多くが、細胞の糖鎖末端に位置するシアル酸を認識して宿主に感染することから、Neu5Gcの欠失は、ヒトが他の哺乳動物と共存する上で、人畜共通の感染症リスクを低下させる一助になったと考えられています。例えば、腸チフスはヒトに特異的なチフス菌感染症で、他の哺乳類に腸チフスは起こりません。その理由は、チフス毒素がNeu5Ac型の糖鎖に親和性を示し、Neu5Gc型の糖鎖には結合しないからです。

Ajit Varki教授らは、ヒトの多くが発症する動脈硬化や大腸癌の組織中からNeu5Gcが検出されること、Cmah欠損マウスに抗Neu5Gc抗体を惹起させ、Neu5Gc含有食を長期摂取させると、微小炎症により、腫瘍の形成が起きることなどを報告してきました。赤身肉摂取によりヒト体内に生じたNeu5Gc蓄積と、抗Neu5Gc抗体によって惹起される微小炎症は、「異種シアル酸由来の炎症」＝“Xenosialitis”と呼ばれています（参考文献1～6）。今回、本研究グループは、ヒトCMAHの偽遺伝子化（＝Neu5Gcの喪失）が、動脈硬化のリスク因子となるという仮説のもと、マウスモデルによる検証を行いました。

研究内容と成果

研究では、Cmah欠損マウスに、Low-Density Lipoprotein (LDL) 受容体の遺伝子を欠損するLdlr欠損マウスを掛け合わせた、ヒト化シアル酸マウス（Cmah^{-/-}Ldlr^{-/-}）と、野生型マウス（Cmah^{+/+}Ldlr^{+/+}）とを比較しました。その結果、ヒト化シアル酸マウスは、野生型よりも進行した動脈硬化病変を形成することを確認しました。興味深いことに、ヒト化シアル酸マウスと野生型の血清コレステロール値、中性脂肪値には有意な差が認められませんでした。また、ヒト化シアル酸マウスは雌雄とも、野生型に比べて耐糖能が悪化していました。ヒト化シアル酸マウスの骨髄由来または腹腔のマクロファージを調べたところ、野生型と比較して、炎症性サイトカインの発現が有意に増加していました。次に、ヒト化シアル酸マウスに抗Neu5Gc抗体を惹起させて、Neu5Gc含有の高脂肪食を与えると、他の条件に比べて、有意に進行した動脈硬化病変を呈したことから、ヒトでの赤身肉摂取によるNeu5Gcの蓄積と、抗Neu5Gc抗体による微小炎症（Xenosialitis）が動脈硬化進展に関与する可能性が示唆されました。

今後の展開

食物由来のNeu5Gcは、Neu5Acと同様にヒトの糖鎖に組み込まれますが、その詳細なメカニズムは未解明です。全てのヒトが、異種糖鎖であるNeu5Gcに対して、ポリクローナル抗Neu5Gc抗体を持つことが報告されています。ヒトの常在菌叢は、シアル酸を合成しませんが、ヒトが合成するNeu5Acや、食物由来のNeu5Gcを自己の糖鎖構造（LPSなど）に組み込む機構を備えています。微生物は、Neu5Acを

表面に提示することでヒトの免疫系から逃れ、Neu5Gcを提示することで、ヒトの免疫系に抗Neu5Gc抗体産生を促すと考えられます。動脈硬化や大腸癌、その他の悪性腫瘍における、Neu5Gc蓄積と抗Neu5Gc抗体の意義について、食事内容（特に赤身肉）や常在菌叢の観点から明らかにすることは、これらの疾患の新たな予防法や治療戦略に発展する可能性があります。

参考図

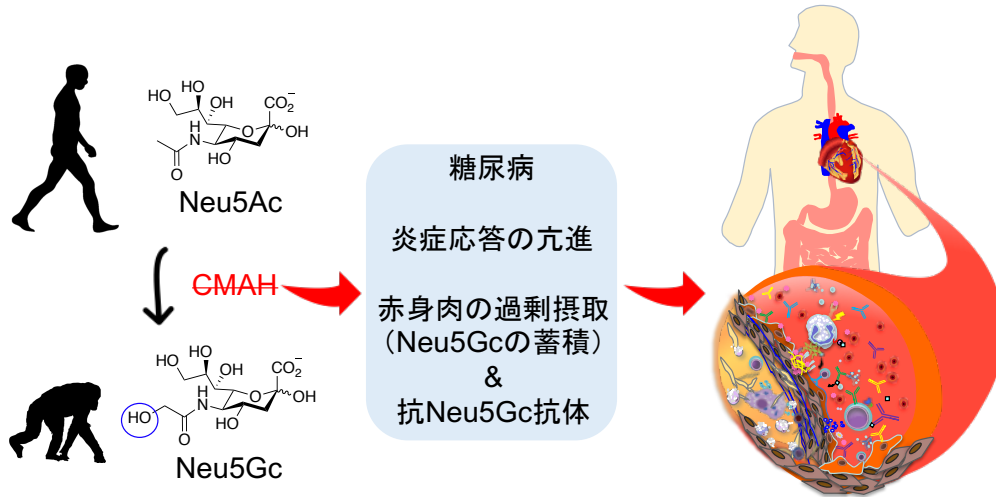


図.ヒトが進化の過程で失ったCMAH (Neu5Gc)は、ヒトに種特異的な動脈硬化をもたらす

用語解説

注1) シアル酸

N-型糖鎖、O-型糖鎖、糖脂質などの糖鎖末端（非還元末端）に存在し、様々な生体反応に関与する。9つの炭素からなる単糖で、5位のアミノ基の違いで Neu5Ac、Neu5Gc、Kdn などがある。

注2) CMP-Neu5Ac 水酸化酵素 (CMAH)

Neu5Ac の5位のアセチル基を水酸化する酵素。フリーの Neu5Ac ではなく、シチジナーリン酸 (Cytidine monophosphate, CMP) が結合した CMP-Neu5Ac が水酸化を受ける。

注3) 偽遺伝子

たんぱく質をコードしていた遺伝子が、突然変異によってその機能を失ったものを指す。

参考文献

- 1) Varki N, Anderson D, Herndon JG, et al. Heart disease is common in humans and chimpanzees, but is caused by different pathological processes. *Evol Appl.* **2**: 101-112, 2009.
- 2) Hayakawa T, Aki I, Varki A, Satta Y, Takahata N. Fixation of the human-specific CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase pseudogene and implications of haplotype diversity for human evolution. *Genetics.* **172**: 1139-1146, 2006.
- 3) Chou HH, Hayakawa T, Diaz S, et al. Inactivation of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase occurred prior to brain expansion during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **99**:11736-11741, 2002.
- 4) Tangvoranuntakul P, Gagneux P, Diaz S, et al, Muchmore E. Human uptake and incorporation of an immunogenic nonhuman dietary sialic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **100**: 12045-12050, 2003.

- 5) Samraj AN, Pearce OM, Läubli H, et al. A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **112**: 542-547, 2015.
- 6) Alisson-Silva F, Kawanishi K, Varki A. Human risk of diseases associated with red meat intake: Analysis of current theories and proposed role for metabolic incorporation of a non-human sialic acid. *Mol Aspects Med.* **51**: 16-30, 2016.

掲載論文

- 【題名】 Human species-specific loss of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase enhances atherosclerosis via intrinsic and extrinsic mechanisms
(ヒトの種特異的 CMP-N-アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼの欠失は内因性・外因性の動脈硬化リスク因子となる)
- 【著者名】 Kunio Kawanishi (川西 邦夫) , Chirag Dhar, Raymond Do, Nissi Varki, Philip L. S. M. Gordts, and Ajit Varki
- 【掲載誌】 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (DOI: 10.1073/pnas.1902902116)
(UCSD プレスリリース: <https://ucsdnews.ucsd.edu/pressrelease/evolutionary-gene-loss-may-help-explain-why-only-humans-are-prone-to-heart-attacks>)

問合わせ先

川西 邦夫 (かわにし くにお)
筑波大学 医学医療系 助教