

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業・  
薬学総合研究所サイエンスフォーラム

# 心血管系の老化と 疾患に対する研究戦略

日 時： 2012年10月27日(土)  
13:00～17:00

場 所： 近畿大学本部キャンパス  
39号館501教室

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業  
近畿大学 薬学部・アンチエイジングセンター・薬学総合研究所共催



## 【プログラム】

- 13:00～13:05 開会の挨拶 掛樋 一晃 近畿大学副学長・  
アンチエイジングセンター所長
- 13:05～14:15 石神 昭人 先生 座長 関口富美子 准教授  
東京都健康長寿医療センター研究所 分子老化制御 研究副部長  
「ビタミンCの抗老化作用」
- 14:15～14:25 休憩
- 14:25～15:35 黒瀬 等 先生 座長 杉浦麗子 教授  
九州大学薬学研究院 薬効安全性学教授  
「心疾患の分子薬理学」
- 15:35～15:45 休憩
- 15:45～16:55 沢村 達也 先生 座長 中山隆志 教授  
国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部部長  
「酸化 LDL 受容体 LOX-1 の機能を通してわかってきた心血管  
機能不全のメカニズム」
- 16:55～17:00 閉会の挨拶 川畑 篤史 近畿大学薬学部教授

## 略 歴

### 石神 昭人（いしがみ あきひと）

所 属 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 分子老化制御

職 名 研究副部長

#### 学 歴

昭和 62 年 4 月-平成 2 年 3 月 東邦大学大学院 薬学研究科 博士課程（薬学博士）

#### 職 歴

平成 4 年 5 月-5 年 12 月 National Institute of Health (NIH)、National Institute on Aging (NIA) 客員研究員  
平成 6 年 1 月-17 年 3 月 東京都老人総合研究所 分子老化学研究系 細胞化学部門 研究員  
平成 17 年 4 月-20 年 3 月 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー 老化制御 リーダー 主任研究員  
平成 20 年 4 月-23 年 3 月 東邦大学 薬学部 生化学 准教授  
平成 23 年 4 月-現在 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 分子老化制御 研究副部長  
平成 24 年 4 月-現在 首都大学東京 客員教授（兼任）

#### 受賞歴

第 25 回 日本基礎老化学会「若手奨励賞」 受賞（平成 14 年 5 月 18 日）  
第 1 回 三井住友海上福祉財団 「三井住友海上福祉財団賞」 受賞（平成 15 年 3 月 12 日）  
平成 15 年度 財団法人 博慈会 老年病研究所 優秀論文賞 受賞（平成 15 年 5 月 31 日）  
第 17 回 ノバルティス老化および老年医学賞（日本老年医学会）受賞（平成 15 年 6 月 18 日）  
The 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology POSTER AWARD 受賞  
（平成 15 年 11 月 25 日）  
平成 15 年度 生命科学啓明賞 受賞（平成 15 年 12 月 13 日）  
平成 18 年度 東京都職員表彰「知事賞」受賞（石原慎太郎知事）（平成 18 年 11 月 2 日）

#### 学会活動等

日本基礎老化学会（理事）、ビタミンC研究委員会（委員）、日本ビタミン学会（評議員）

## ビタミンCの抗老化作用

石神 昭人

東京都健康長寿医療センター研究所 分子老化制御

ビタミンC (L-アスコルビン酸) は子供からお年寄りまで、その名前を誰もがよく知っています。しかし、ビタミンCの働きを正しく理解している人は意外と少ないのでは。女性にビタミンCの働きについて、思い浮かぶことは何ですか?と尋ねると、多くの女性は「肌の美白効果」や「コラーゲン合成に必要」など肌や美容に関する答えが多く返ってきます。また、同じ質問を男性にしてみると「風邪の予防」「活性酸素の除去」や「アンチエイジング (抗老化)」など健康に関する答えが多く返ってきます。これらの答えはどれも間違いではありません。しかし、すべての答えが科学的に立証されているわけでもありません。そのひとつが「アンチエイジング (抗老化)」です。ビタミンCは本当に抗老化、すなわち老化を制御する能力があるのでしょうか?

私たち人間は、ビタミンCをからだの中で作ることができません。そのため、毎日の食事からビタミンCを十分に摂取しなければ、やがて欠乏状態に陥り、最後には死に至ります。ビタミンC欠乏症は壊血病 (Scurvy) と呼ばれます。ビタミンCをからだの中で作ることができない動物は、ヒト、サル、モルモットなど限られた動物だけです。他の動物、例えばイヌやネコ、マウスなどほとんどの動物はからだの中でビタミンCを作ることができます。

マウスはからだの中でビタミンCを作れます。私たちは遺伝子組換え技術を用いてからだの中でビタミンCを作れないマウス (SMP30/GNL 遺伝子破壊マウス) を開発し、ビタミンCに抗老化、すなわち老化を制御する能力があるのか調べました。SMP30/GNL 遺伝子破壊マウスはビタミンC合成経路のL-グルロン酸からL-グルノ- $\gamma$ -ラクトンへの反応を触媒する酵素、グルコノラクトナーゼ (GNL) 遺伝子を破壊したマウスです。この遺伝子破壊マウスをビタミンCを全く含まない餌や飲み水で飼育すると、典型的な壊血病症状を呈します。当たり前ですが、壊血病は病気であって、老化は病気ではありません。したがって、壊血病で寿命が短くなったとしても老化が促進したとはいえません。私たちはビタミンCの長期的な不足が寿命に及ぼす影響を調べるため、壊血病を発症しない少量 (1日必要量の約2.5%) のビタミンCをこの遺伝子破壊マウスに長期間に渡り継続的に与え、普通のマウスと寿命を比較しました。その結果、ビタミンCの不足状態が長期間に渡り継続的に続くと寿命が短くなることを明らかにしました。寿命が短縮した原因は、ビタミンCの不足による異常な活性酸素種の発生やその蓄積、あるいはビタミンCの未知なる働きによるためなのか、その詳細なメカニズムは未だ明らかではありません。しかし、その詳細なメカニズムを解明できれば、老化制御も夢ではありません。

### 【参考図書、文献】

1. 石神昭人, ビタミンCの事典 東京堂出版 (2011)
2. Kondo Y et al., Proc Nat Acad Sci USA, 103, 5723-5728 (2006)
3. Ishigami A et al., Biochem Biophys Res Commun, 315, 575-580 (2004)

## 略 歴

### 黒瀬 等（くろせ ひとし）

所 属 九州大学大学院薬学研究院 薬効安全性学分野（旧：薬物中毒学分野）

職 名 教授

#### 学 歴

1980 年 北海道大学薬学部卒業  
1985 年 北海道大学薬学研究科修了 薬学博士取得  
指導教授 宇井理生 教授  
博士論文テーマ  
「細胞膜を介したシグナル伝達における抑制性 G タンパク質の役割」

#### 職 歴

1985 年 学術振興会特別研究員  
1986 年 東 京大学薬学部教務職員（教授：宇井理生）  
1988 年 Duke University Medical Center の Dr. Robert J. Lefkowitz 研究室に留学  
1993 年 東京大学薬学部毒性薬理学教室助手（教授：長尾拓）  
1998 年 東京大学薬学研究科薬効安全性学教室助教授（教授：長尾拓）  
2002 年 九州大学大学院薬学研究院教授

#### 研究テーマ

G タンパク質を介したシグナリングの観点から、心疾患のメカニズム解析を行っている。

## 心疾患の分子薬理学

黒瀬 等

九州大学大学院薬学研究院薬効安全性学分野

心臓は収縮と弛緩を繰り返し、全身に血液を供給する器官である。心疾患を含めた循環器疾患に対する治療薬はかなり満足度が高いグループに分類されているものの、十分でない疾患も存在している。我々のグループは、Gタンパク質共役型受容体を介したシグナリングの観点から心疾患の分子メカニズムの解析を通し新たな治療ターゲット見つけ、薬の開発につなげることを目標に研究を行っている。

心臓の興奮状態は、交感神経系（伝達物質はカテコラミン）と副交感神経系（伝達物質はアセチルコリン）によって制御されている。カテコラミンは、心筋細胞上に存在する受容体に結合し、Gタンパク質と呼ばれる仲介分子を介して収縮力の増強や心拍数の増加を引き起こす。一方、過剰な刺激が心筋に生じさせないようなフィードバック機構も存在している。フィードバック機構として働いている分子が、Gタンパク質共役型受容体リン酸化酵素（受容体キナーゼ）とβアレスチンである。神経伝達物質が結合した受容体を受容体キナーゼがリン酸化する。リン酸化された受容体にβアレスチンが結合することで、受容体がGタンパク質を必要以上に刺激できなくなる。しかしながら、近年、受容体キナーゼやβアレスチンは受容体を介したシグナルの調節のみではなく、積極的に細胞内にシグナルを産生させる役割を担っていることが明らかになってきた。

これまで、受容体を介した応答は、すべてGタンパク質を介して産生されると考えられてきた。また、βアレスチンは過剰な刺激を抑制する制御分子として認識されてきた。しかし、受容体遮断薬の中には、Gタンパク質を活性化することなくβアレスチンを介して、細胞内にシグナルを産生させることが報告されるようになってきた。我々は、臨床で使われているβアドレナリン受容体遮断薬（β遮断薬）の一つメトプロロールが、βアレスチンを活性化して心臓にコラーゲンの蓄積を引き起こすことを、マウスを用いた実験で明らかにした。コラーゲンの過剰な蓄積は、心臓を固くするとともに心臓内の興奮伝導を阻害する要因となり、心臓にとって好ましくない。我々の結果は、全てのβ遮断薬が同じ性質を示すわけではないことを示している。βアレスチンを介した応答は、β遮断薬のみならず副甲状腺ホルモン受容体を介した骨形成やニコチン酸受容体刺激での副作用発現などでも報告されている。

心筋梗塞は冠動脈が血栓で閉塞し血流が止まることで生じる。心筋梗塞におけるβアレスチンの役割を解析するため、βアレスチン遺伝子をノックアウトさせたマウスを用いて解析を行ったところ、βアレスチンは心筋梗塞時に生じる炎症応答を抑制するように働いていることが明らかになった。過剰な炎症応答は組織の傷害を引き起こすことから、βアレスチンを介した応答を適度に制御することで心臓保護につながる事が期待できる。

受容体を介した応答を制御すると考えられてきたβアレスチンが、積極的にシグナル産生に関わっていること、また炎症応答を仲介していることからβアレスチンの役割を解明することが新たな治療薬開発に役立つのではと期待している。

## 略 歴

### 沢村 達也（さわむら たつや）

所 属 国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部

職 名 部長

#### 学 歴

昭和 57 年 3 月 1 日 滋賀県立彦根東高校卒業  
昭和 63 年 3 月 25 日 筑波大学医学専門学群卒業  
昭和 63 年 5 月 26 日 医師免許（医籍登録番号第 315643 号）  
平成 4 年 3 月 25 日 筑波大学大学院医学研究科修了医学博士（学位番号博甲第 1014 号）

#### 職 歴

平成 3 年 4 月 1 日－平成 4 年 3 月 31 日 学術振興会特別研究員  
平成 4 年 4 月 1 日－平成 9 年 12 月 31 日 京都大学医学部助手  
平成 10 年 1 月 1 日－平成 15 年 7 月 31 日 国立循環器病センター研究所室長  
平成 15 年 8 月 1 日－平成 22 年 3 月 31 日 同 脈管生理部部長  
平成 22 年 4 月 1 日より 法人化に伴い現職

#### 併任、客員

平成 10 年 4 月 1 日－平成 19 年 3 月 31 日 大阪大学大学院助教授  
平成 13 年 12 月 1 日－平成 19 年 6 月 30 日 Arkansas 大学医学部客員准教授  
平成 18 年 5 月 1 日－平成 22 年 3 月 31 日 東京女子医科大学非常勤特任教授  
平成 19 年 4 月 1 日－平成 22 年 10 月 27 日 大阪大学大学院招聘准教授  
平成 19 年 7 月 1 日より Arkansas 大学医学部客員教授  
平成 22 年 10 月 28 日より 大阪大学大学院招聘教授

#### 受賞歴

平成 12 年 7 月 14 日 成人血管病研究振興財団 平成 12 年度 岡本研究奨励賞  
平成 12 年 10 月 11 日 平成 12 年度 日本生化学会奨励賞  
平成 13 年 3 月 22 日 第 16 回 日本薬理学会学術奨励賞  
平成 20 年 6 月 3 日 第 8 回 バイオビジネスコンペ JAPAN 優秀賞  
平成 20 年 11 月 28 日 日本心血管内分泌代謝学会 第 12 回 高峰譲吉研究奨励賞  
平成 21 年 3 月 9 日 第 5 回 日本学術振興会賞

#### 所属学会

昭和 63 年 12 月 2 日より 日本生化学会会員  
平成 4 年 11 月 10 日より 日本薬理学会会員  
平成 11 年 4 月 1 日より 日本循環器学会会員  
平成 11 年 11 月 25 日より 日本動脈硬化学会会員  
平成 12 年 4 月 1 日より 日本薬理学会評議員  
平成 12 年 12 月 19 日より 日本生理学会会員  
平成 12 年 12 月 1 日より 日本免疫学会会員  
平成 16 年 1 月 29 日より 国際心臓研究学会会員  
平成 16 年 4 月 1 日より 国際心臓研究学会評議員  
平成 16 年 10 月 1 日より 日本生化学会評議員  
平成 16 年 10 月 7 日より 日本循環薬理学会会員  
平成 17 年 4 月 1 日より 日本心血管内分泌代謝学会会  
平成 24 年 7 月 19 日より 日本動脈硬化学会評議員  
平成 24 年 9 月 5 日より 日本薬理学会代議員



## 酸化 LDL 受容体 LOX-1 の機能を通してわかってきた心血管機能不全のメカニズム

沢村達也

国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部

動脈硬化のもっとも重要な危険因子はコレステロールであり、その担体のうち LDL が悪玉コレステロールと呼ばれているのは周知のとおりである。ただ LDL は正常な状態でも血液中を大量に循環している。そこで LDL そのものではなく、それがある種の変性により修飾されたものが重要ではないかと 1980 年代には考えられるようになった。そして、酸化変性させた LDL がマクロファージに作用し動脈硬化巣に特異的にみられる泡沫細胞の誘導や、血管内皮細胞の機能異常を導くことから、特に酸化 LDL が重要ではないかと考えられるようになった。これが「酸化 LDL 仮説」である。

「では、その受容体は何か？」マクロファージの受容体は SR-A や CD36 が知られているが、血管内皮細胞機能変化に重要な血管内皮細胞の受容体は知られていなかった。それを 1997 年に同定したものが LOX-1 である。以来、一貫して LOX-1 の研究を行ってきたが、酸化 LDL の受容体としては、LOX-1 は期待通り、酸化 LDL による内皮機能変化、例えば NO 放出の抑制、活性酸素の産生、細胞接着分子の発現誘導などを引き起こし、動脈硬化を促進する。ところが、それだけではなく心筋細胞に発現して心筋梗塞巣の拡大に働いたり、傷害血管の平滑筋に発現して血管再狭窄に働いたりするなど当初の予想以上に動脈硬化性疾患と深いつながりがあることがわかった。

そこで、受容体結合能に基づいた LOX-1 リガンドとしての変性 LDL の測定系、および細胞膜上から切り出された可溶性 LOX-1 (sLOX-1) の測定系を作製し、約 11 年間、2500 例のコホート研究により、LOX index = [LOX-1 リガンド] x [sLOX-1] の意義を解析した。LOX index 値の第 4 四分位に対する第 1 四分位の発症ハザード比は脳梗塞で 3.23 倍と非常に高値を示した。

このように脳梗塞に関しては LOX index が、高血圧と並ぶ危険因子であることが明らかとなった。介護や医療費の面で国民への負担が大きい脳梗塞に対して、健常時に脳梗塞発症リスクを評価できる新たな方法として今後発展させたいと考えている。また、LOX-1 をブロックする食品由来成分の探索を行っているので、これを用いた介入により、脳梗塞高リスク群に対して効率よくリスクを抑制できる可能性も出てきた。

これらの LDL と関連した研究の一方で、LOX-1 は酸化 LDL とは全く異なるリガンドを認識することもわかった。すなわち、LOX-1 はアポトーシス細胞の貪食に働いたり、C-reactive protein を結合して補体系活性化に働いたりする。このように LOX-1 は脂質代謝と関連しつつも、単純にそれだけでは病態生理的意義を解釈することができない多機能な分子である。逆にそこから酸化 LDL を含む変性 LDL の意義についての考察を得ることができるかもしれないと考え研究を進めている。