

オリーブ油の成分が大動脈を守る：オレイン酸を動かし大動脈解離を抑える脂質代謝酵素の同定

大動脈解離は、大動脈壁の中膜が突然破断する予後不良の疾患で、突然死の原因となることから、その診断・予防・治療法の開発は解決すべき喫緊の課題です。しかしながら、大動脈解離にはヒトの臨床を反映する簡便な動物モデルが存在しないため、病態の発症機序は殆ど解明されておらず、それ故に外科的処置以外に予防・治療方策は皆無でした。

東京大学大学院医学系研究科 村上 誠 教授、山梨大学医学部呼吸器循環器内科 久木山清貴 教授らの研究チームは、脂質を代謝する酵素群の生体内機能に関する研究から、血管内皮細胞から分泌される脂質分解酵素が大動脈の健康を維持する脂肪酸（オリーブ油の主成分であるオレイン酸）を作り出し、大動脈解離を防ぐ役割を持つことを発見しました。この成果は、大動脈解離の新規予防・治療法の開発につながると期待されます。

1 研究の背景

大動脈解離は大動脈壁の中膜が突然破断することで発症する疾患で、我が国を含む先進諸国で発症が急増しています。中高年者の突然死の原因となることから社会的影響も大きく、中でも全体の 6 割以上を占める胸部上行大動脈解離は特に予後不良で、院内死亡率は 30%を超え、加えて病院到着前死亡が相当数存在すると推定されます。

臨床的には、血圧上昇物質であるアンジオテンシン II (AT-II) が大動脈解離の主要因の一つとされており、これまでに AT-II を用いた複数のマウス大動脈解離モデルを用いた研究が試みられてきました。これらの多くは動脈硬化モデルマウスに AT-II を投与する系が利用されていますが、臨床的に大動脈解離は必ずしも動脈硬化と関連しているわけではなく、またヒトとは異なり腹部大動脈に解離を発症する点で、最適なモデルとはいえません。

病変部位における細胞外マトリックス*4 の脆弱性が大動脈解離発症の一因と考えられていますが、ヒトの臨床病態を反映した胸部上行大動脈解離を発症する

簡便な動物モデルが存在しないため、発症機序は殆ど解明されておらず、それ故に疾患の治療方策は手術以外に皆無でした。解離発症後の外科的治療には限界があることから、発症予測および内科的治療・予防法の開発が望まれています。

疫学的に、不飽和脂肪酸の一種であるオレイン酸を主成分とするオリーブ油を豊富に含む地中海食が動脈疾患の予防に役立つと言われてはいますが、その分子基盤は不明でした。栄養素として摂取された脂肪酸は細胞膜を構成するリン脂質に取り込まれ、必要時にリン脂質分解酵素ホスホリパーゼ A2 (PLA2) の作用によりリン脂質から遊離されます。これまでに、PLA2 により遊離された脂肪酸代謝物が動脈硬化や心筋梗塞などの循環器疾患に関わることが報告されていましたが、大動脈解離との関連についての知見はありませんでした。

2 研究の概要

マウス大動脈における sPLA2 分子群の発現を網羅的に解析した結果、sPLA2-V が大動脈の血管内皮細胞に構成的に高発現しており、血管内腔表面に結合していることを見出しました。全身性及び血管内皮細胞特異的に sPLA2-V を欠損させたマウスに AT-II を投与すると、わずか数日のうちに胸部上行大動脈解離を高率に発症しました (図 1A)。

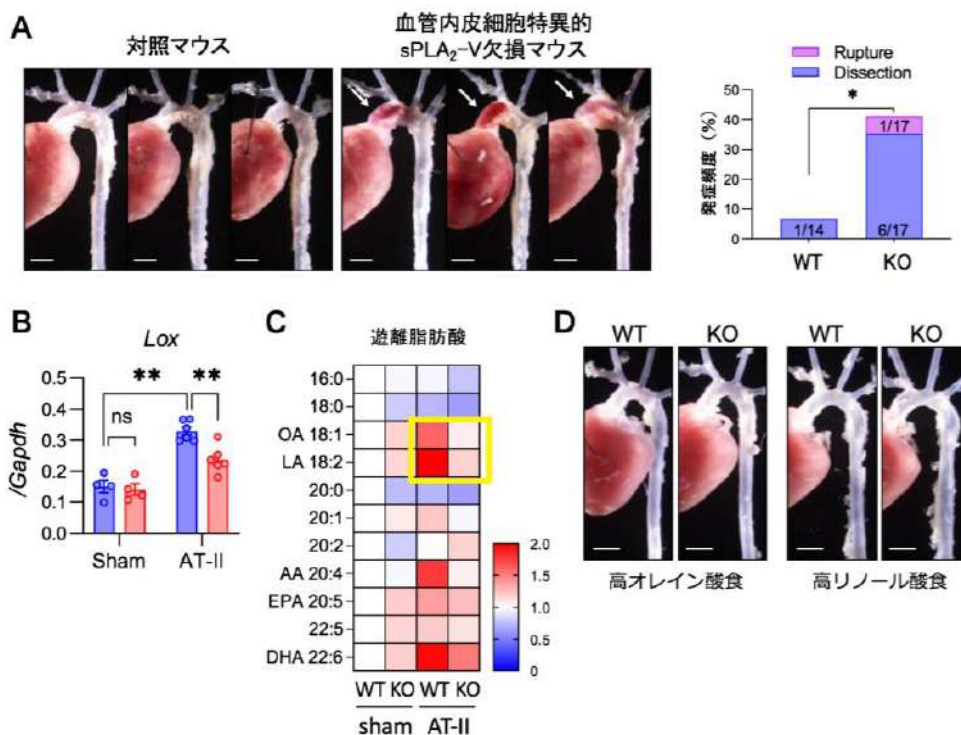


図1 sPLA2-V 欠損マウスにおける大動脈解離の表現型

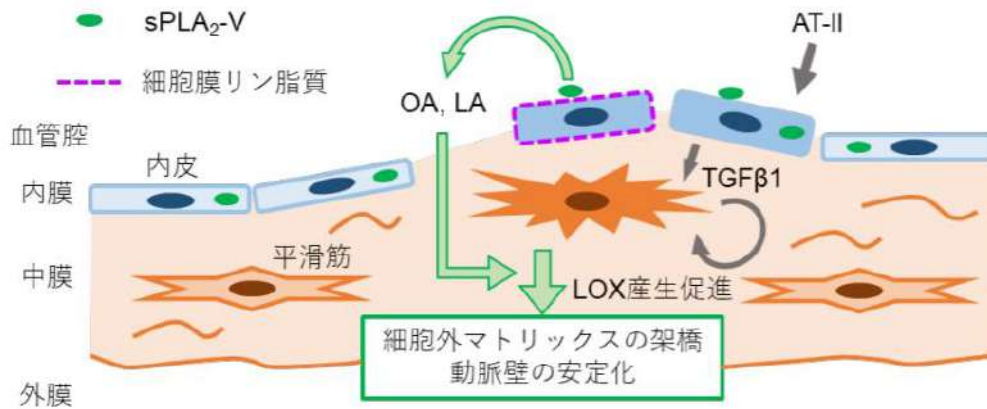
この現象は他の sPLA2 分子種の欠損マウスでは観察されず、sPLA2-V 欠損マウスに特有の表現型でした。sPLA2-V 欠損マウスの胸部上行大動脈では、炎症関連遺伝子の発現には変化がありませんでしたが、AT-II 刺激によるリジルオキシダーゼ*7 (LOX; 細胞外マトリックスの主成分であるコラーゲンやエラスチンを架橋する酵素) の発現誘導が野生型マウスと比べて有意に低下していました (図 1B)。そこで、sPLA2-V 欠損マウスの胸部上行大動脈において変動している遊離脂肪酸を脂質の網羅分析 (リピドミクス) により探索した結果 (図 1C)、これまでに報告のある本酵素の基質特異性と合致して、リン脂質からのオレイン酸とリノール酸の遊離が野生型マウスと比べて減少していました。

細胞外マトリックスの構築を促進する因子として、TGF- β 1 が知られています。培養系において、血管内皮細胞を AT-II で刺激すると TGF- β 1 の発現が亢進し、TGF- β 1 は血管平滑筋細胞に LOX の発現を誘導しました。この LOX の発現誘導は、血管内皮細胞の sPLA2-V を人為的にノックダウン (発現抑制) するか、または sPLA2 阻害剤を添加することにより消失し、ここにオレイン酸またはリノール酸*9 を補充すると LOX の発現が回復しました。

分子機序として、これらの不飽和脂肪酸は TGF- β 1 による小胞体ストレス*10 を抑制することで、LOX の発現を増強することがわかりました。すなわち、LOX の発現は転写因子 GATA3 により負に制御されており、TGF- β 1 刺激により小胞体ストレスが生じると GATA3 の発現が亢進し、LOX の発現が低下します。オレイン酸やリノール酸は小胞体ストレスを緩和することで GATA3 の発現を抑え、結果的に LOX の発現を上昇させます。さらに、sPLA2-V 欠損マウスにオリーブ油含有食 (高オレイン酸食) またはコーン油含有食 (高リノール酸食) を与えると、大動脈において低下していた LOX の発現が正常レベルに戻り、大動脈解離の発症が完全に抑えられました (図 1D)。

以上の結果から、血管内皮細胞の sPLA2-V はオレイン酸やリノール酸の遊離を介して LOX の発現を増強し、細胞外マトリックスの架橋を高めることで、大動脈壁の脆弱化を防ぐ役割を持つことがわかりました (図 2)。本研究は、不飽和脂肪酸 (オレイン酸、リノール酸) の大動脈解離予防効果に新たな学術的理解を与えるとともに、大動脈壁の微小環境においてこれらの脂肪酸が内因的に動員

されるメカニズムの一端を解明したものです。



内皮細胞から分泌されたsPLA₂-Vが、AT-IIの刺激を受けた大動脈壁の細胞膜に作用し、OAおよびLAを産生する。これらの不飽和脂肪酸が、平滑筋からのLOX産生を促進することで、動脈壁を安定化して大動脈解離を予防する。

図2. 大動脈における sPLA₂-V の役割

3 今後の展望

sPLA₂-V 欠損マウスは、簡便な処置で高頻度に胸部上向大動脈解離を誘発できる世界初の心血管病モデルといえます。このことから、sPLA₂-V による脂肪酸の遊離を賦活化する戦略は、大動脈解離の新規予防・治療法の開発につながることが期待されます。例えば、血管内皮細胞の sPLA₂-V を抗体あるいは薬剤で安定化させる、遺伝子治療によりその発現を増強させる、食生活の改善や健康食品の摂取を通じて適量のオレイン酸やリノール酸を補充するなどの方策が将来の予防・治療構想として考えられます。また、血中の sPLA₂-V をモニタリングできる簡易診断法を開発することで、大動脈解離の発症を予測できる可能性があります。また本研究は、オリーブ油に富む地中海食が血管の健康に良い影響を及ぼす分子機序の一部を提供するものです。

論文情報

タイトル： Group V secreted phospholipase A2 plays a protective role against aortic dissection

雑誌： Journal of Biological Chemistry

DOI : 10.1074/jbc.RA120.013753

日本語原文

http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20200708.pdf

文 JST 客観日本編集部