

血管平滑筋細胞のエネルギー代謝経路を標的とする新規の動脈硬化治療戦略

倉林正彦

群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科学

【研究の背景】

血管平滑筋細胞の増殖と形質変換は動脈硬化病変の特徴である。これまで、細胞増殖メカニズムとして、MAP キナーゼや PI-3 キナーゼなどの細胞内シグナルや細胞増殖に関与するさまざまな遺伝子の発現調節機序が明らかにされてきた。しかし、血管平滑筋細胞における脂肪酸代謝がどのようにこの細胞の増殖や形質を調節しているのかについての検討はほとんどなかった、本研究では脂肪酸鎖長伸長酵素である Elovl6 を欠損させたマウスを用いて、脂肪酸組成の変化が血管平滑筋細胞の増殖や形質変換に及ぼす影響を *in vivo* および *invitro* で検討する。

【目的】

本研究では、血管平滑筋細胞の脂肪酸鎖長や飽和・不飽和脂肪酸比の変化が形質変換を誘導するメカニズムを解明し、それに基づいて動脈硬化の新規治療の標的分子を同定する。

【方法】

本研究では、脂肪酸組成の変化が細胞増殖性や形質を劇的に変化させるメカニズムを解明する。具体的には以下の課題について解析する。

- (1) 脂肪酸組成変化が AMPK の活性化を誘導するメカニズム
- (2) Elovl6 欠損が血管平滑筋細胞の形質変換を起こすメカニズム

【結果】

(1) AMPK は一般に細胞内の ATP 減少状態で活性化して、ATP 消費系(脂質、蛋白合成)を抑制し、ATP 産生系(解糖、 β 酸化)を促進するメタボリックマスタースイッチとして機能する。Elovl6 欠損細胞においてパルミチン酸の増加、オレイン酸の減少が AMPK を活性化した。ATP 量でなく、脂肪酸分画の変化が AMPK リン酸化を誘導することを示唆している。

(2) Elovl6 欠損細胞では、血管平滑筋細胞の増殖を抑制する p53、p21 の発現が増加、分化を抑制する転写因子 KLF4 の発現が著増することを見出した。また、KLF4 は AMPK を活性化する AICA により遺伝子転写レベルで発現が誘導され、AMPK 活性化阻害剤(compoundC)が Elovl6 ノックダウン細胞での KLF4 発現誘導を抑制した。したがって、KLF4 は AMPK の標的遺伝子であることが明らかになった。さらに AMPK は蛋白合成に重要な mTOR、脂肪酸合成に重要な ACC 活性を抑制した。

【考察】

血管平滑筋細胞における脂肪酸の質の変化は、細胞膜や小胞体の脂質二重層の構造と機能に大きな影響を与えるとともに、細胞内シグナリング分子の修飾やインスリンシグナルに重要である。脂肪酸鎖長伸長酵素 Elovl6 欠損マウスの大動脈血管平滑筋細胞ではエネルギー感知分子 AMPK の著明な活性化とリプログラミング誘導転写因子 KLF4 の発現の著増および血管平滑筋細胞の増殖の抑制と内膜肥厚の抑制が起こることを見出した。最近、動脈硬化巣のマクロファージの多くが血管平滑筋細胞起源であるとの報告があり、KLF4 がこれを仲介する可能性が指摘されている。血管平滑筋細胞における脂肪酸の質の変化による AMPK/KLF4 経路の活性化は、広く血管組織の病態形成に重要な経路である可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、血管平滑筋細胞内の脂肪酸組成の変化が形質変換に及ぼす効果とそのメカニズムを明らかにしたもので、予防・治療戦略の開発に貢献し得る成果である。

【参考・引用文献】

Sunaga H, Kurabayashi M et al. Elovl6-driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype through AMPK/KLF4 Signaling. *Journal of AHA*, In Press.