

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
2. 研究開発課題名：リン恒常性を維持する臓器間ネットワークとその破綻がもたらす病態の解明
3. 研究開発代表者：黒尾 誠（自治医科大学 分子病態治療研究センター 抗加齢医学研究部）
4. 研究開発の成果

動脈硬化には、粥状硬化と血管石灰化という二つの異なる病態が存在する。粥状硬化は、血管内膜に脂質が沈着する病態で、悪玉コレステロール (LDL) が治療標的として確立されている。一方、血管石灰化は、血管中膜にリン酸カルシウムが沈着する病態で、心血管疾患の独立した危険因子であるが、未だ明確な治療標的が確立されていない。

最近の臨床研究で、血管石灰化の臨床指標と関連する新たな血清パラメーターとして CPP (Calciprotein particle) が同定された。CPP とは、リン酸カルシウムの微小結晶を吸着した血清蛋白 Fetuin-A の凝集体であり、コロイド粒子として血中に分散している。CPP には血管内皮細胞を障害したり、血管平滑筋細胞に骨芽細胞様形質変換と石灰化を誘導したり、免疫担当細胞に自然免疫反応を惹起したりする活性がある。これらの事実から、我々は「CPP が血管石灰化の原因物質である」という仮説を立てた。本研究開発の最も重要な目的の一つは、この仮説を検証することで血管石灰化のメカニズムを理解し、CPP を血管石灰化のリスク診断や治療の新たな標的物質として確立することにある。

本年度の主な成果は、以下のとおり。1) 血中 CPP の高感度測定系を新たに開発し、臨床検査としての実用に向け、サンプルの採取法や保存法を標準化した。2) この新しい CPP 測定系を用いて、血管石灰化のリスクが高い慢性腎臓病患者を対象とした臨床研究を開始した。3) CPP に結合する蛍光プローブを用いて、マウス体内の CPP を *in vivo imaging* で描出することに成功した。4) 血中の CPP は均一な粒子ではなく、蛋白成分やコロイド物性（比重や粒子径など）の異なる CPP が混在した状態であり、病態に応じて変化することがわかった。今後は、CPP の物性と活性の関係を解明し、CPP を標的とした治療的介入で血管石灰化が軽快するか、動物実験で検証することを目指す。

一般に哺乳類は、水に溶けない物質を「溶かす」ために、それを蛋白に吸着させ、コロイド粒子にして液相に分散させるという戦略をとる。水に溶けない生体内物質の代表に、脂質とリン酸カルシウムがある。脂質はアポ蛋白に吸着され、リポ蛋白 (LDL、HDL など) というコロイド粒子となって血中に分散する。一方、リン酸カルシウムは Fetuin-A に吸着され、CPP というコロイド粒子となって分散する。コロイド粒子として血中に分散した脂質とリン酸カルシウムは、最終的には脂肪組織と骨にそれぞれ貯蔵される。しかし何らかの原因で、これらの不溶性物質が本来の貯蔵先ではなく血管に貯まってしまうと、動脈硬化を引き起こす。すなわち、脂質が血管に貯まると粥状硬化を、リン酸カルシウムが血管に貯まると血管石灰化を引き起こす。本研究が成功すれば、リポ蛋白が粥状硬化の治療標的として正当化されたのと同様、CPP が血管石灰化の治療標的として正当化されることになり、CPP がリポ蛋白に匹敵する新たな医学・生理学の研究分野として大きく発展することが期待される。