

血管周囲の脂肪組織が過剰な血管炎症を抑えていることを発見  
——動脈硬化性疾患の新規治療標的として期待——

1. 発表者：

安達 裕助（東京大学医学部附属病院 循環器内科／東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座 特任研究員）

上田 和孝（東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教）

小室 一成（東京大学医学部附属病院 循環器内科／東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆血管を取り囲む脂肪組織（血管周囲脂肪組織）が、「褐色化」を通じて血管の過剰な炎症を抑制することで、動脈硬化を起りにくくしていること発見しました。
- ◆これまで血管周囲脂肪の役割はほとんど分かっていませんでした。今回の研究によって、血管周囲脂肪は隣接する動脈の構造や性質を正常に保つのに欠かせない重要な働きをしていることが明らかになりました。
- ◆動脈硬化は、高血圧をはじめ心筋梗塞や脳卒中など多くの病気の原因になっています。今回の研究成果は、これらの動脈硬化性疾患に対する血管周囲脂肪組織をターゲットにした新たな治療法の開発につながると期待されます。

3. 発表概要：

動脈硬化（注 1）は、高血圧をはじめ心筋梗塞や脳卒中など多くの病気（動脈硬化性疾患）の原因になっています。この度、東京大学医学部附属病院循環器内科の安達裕助特任研究員、上田和孝助教、小室一成教授、糖尿病・代謝内科の山内敏正教授、病理部の牛久哲男教授らの研究グループは、動脈血管が傷つくと、血管の外側にある血管周囲脂肪組織（注 2）に褐色化（注 3）という特徴的な変化が起きることを発見しました。そして褐色化した血管周囲脂肪組織は、抗炎症物質（ニューレグリン 4）を分泌して、血管傷害後に起こる炎症が過剰になりすぎないように適切にコントロールしていることが分かりました。今回の研究結果により、血管周囲脂肪組織の機能をターゲットにした動脈硬化性疾患の新しい治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は 9 月 7 日に英国科学雑誌 *Nature Communications* のオンライン版に掲載されました。本研究は日本医療研究開発機構（AMED）ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現（研究代表者：小室一成）」、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 B「血管の組織修復における細胞間相互作用の解明（21H02908、研究代表者：上田和孝）」、日本学術振興会科学研究費助成事業若手研究「血管周囲組織のストレス応答機構に着目した動脈硬化進展機序の解明（22K16097、研究代表者：安達裕助）」等の支援により実施されました。

#### 4. 発表内容：

##### 【研究の背景】

動脈硬化は「動脈の内壁が肥厚・硬化して本来の構造が壊れ、働きの悪くなった状態」を指し、日本人のおよそ5人に1人は動脈硬化による心臓や脳の病気で亡くなることが知られています。これまで、動脈硬化が起きるメカニズムは、はじめに血管内皮という血管の内側の膜に何らかのダメージが加わり、それに対する反応として生じた炎症が血管の内側から外側へ次第に広がっていく結果、血管の構造が壊れていくものと考えられてきました。一方、動脈は周りを脂肪組織（血管周囲脂肪組織）に囲まれていることは以前から知られていましたが、その存在意義については長いあいだ研究対象とならずにほとんど研究されていませんでした。近年の医学研究により、内臓脂肪や皮下脂肪が様々なサイトカイン（分泌されて別の臓器や細胞に作用するタンパク質）を介して体の状態を調節していることが明らかになってきています。そこで、本研究グループは、血管周囲脂肪組織にも隣接する動脈に作用するような特別な働きがあるのではないかと考えて研究を行いました。

##### 【研究の内容】

本研究グループは、マウスの動脈に物理的ダメージ（血管傷害）を加えた後の血管周囲組織において「脂肪褐色化」という現象が起きることを網羅的遺伝子発現解析（注4）という手法を用いて発見しました。褐色脂肪（注3）はエネルギーや脂肪の代謝に関わっており、「エネルギーを燃やす脂肪」として近年注目されていますが、動脈硬化における脂肪褐色化の役割はほとんど分かっていません。そこで次に、脂肪褐色化をブロックした遺伝子改変マウス（Adipoq-Cre; Prdm16 flox マウス）（注5）の動脈に血管傷害を加えました。すると、脂肪褐色化のブロックによって血管傷害後の血管炎症と動脈硬化が悪化することが分かりました。反対に、脂肪褐色化を促進する薬剤（アドレナリンβ3受容体刺激薬）を投与すると、血管炎症と動脈硬化が軽減しました。そこで、褐色化した脂肪がどのように動脈硬化の悪化を防いでいるのかを知るために、シングルセル解析（注4）という方法で調べた結果、褐色化した脂肪細胞からはニューレグリン4というタンパク質が多量に分泌されていることが分かりました。そして、細胞を使った実験で、ニューレグリン4はマクロファージという細胞に働きかけて炎症を抑える効果を持っていることが分かりました。さらに、マウスの血管でニューレグリン4の働きを抑えると、褐色化した血管周囲脂肪による動脈硬化の軽減効果がなくなることが確認されました。以上の実験から、動脈血管がダメージを受けると、血管周囲脂肪組織が褐色化し、ニューレグリン4を分泌して血管の炎症を適切にコントロールすることで動脈硬化の悪化を防いでいることが分かりました（図）。

##### 【社会的意義と今後の予定】

今回の研究によって、血管の外側に存在する血管周囲脂肪が動脈硬化の形成プロセスにおいて重要な役割を果たしていることが明らかになりました。今後は血管周囲脂肪組織の機能をターゲットにした動脈硬化性疾患の新たな治療法の開発に繋げることを目指します。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Nature Communications*」（オンライン版：9月7日）

論文タイトル：Being of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling

著者：Yusuke Adachi, Kazutaka Ueda\*, Seitaro Nomura, Kaoru Ito, Manami Katoh, Mikako Katagiri, Shintaro Yamada, Masaki Hashimoto, Bowen Zhai, Genri Numata, Akira Otani, Munetoshi Hinata, Yuta Hiraike, Hironori Waki, Norifumi Takeda, Hiroyuki Morita, Tetsuo Ushiku, Toshimasa Yamauchi, Eiki Takimoto, Issei Komuro\*

DOI 番号：10.1038/s41467-022-32658-6

アブストラクト URL：<https://www.nature.com/articles/s41467-022-32658-6>

## 6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 循環器内科

助教 上田 和孝（うえだ かずたか）

教授 小室 一成（こむろ いっせい）

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：[pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)

## 7. 用語解説：

（注1）動脈硬化

動脈硬化は「動脈の内壁が肥厚、硬化して本来の構造が壊れ、働きの悪くなった状態」を指し、冠動脈、脳動脈、末梢血管、および大動脈疾患を引き起こす病的経過です。厚生労働省の2020年人口動態統計月報年計によると、日本人の死因の第一位は悪性新生物（27.6%）ですが、第二位は心疾患（15.0%）が占めています。また、脳血管疾患（7.5%）は老衰に次いで第四位であり、心疾患および脳血管疾患の原因の多くを占めていると考えられる動脈硬化症への対応は喫緊の課題であると考えられています。

（注2）血管周囲脂肪組織

脳動脈等の一部の例外を除き、径100 $\mu$ m以上の動脈と静脈は、脂肪組織に被覆されている、あるいは脂肪組織と接していることが知られています。血管周囲脂肪組織は、血管の周りに存在している脂肪組織と定義され、以前より例えば冠動脈については心外膜脂肪組織、大動脈に関しては大動脈周囲脂肪組織などとしてその存在が報告されてきました。

（注3）褐色化、褐色脂肪

哺乳類においては、脂肪組織は白色脂肪と褐色脂肪の2種類に大きく分類されます。白色脂肪は主にエネルギーを中性脂肪の形で細胞内に貯蔵する役割を果たしているのに対し、褐色脂肪は脱共役タンパク質を介した熱産生が主たる役割となっています。白色脂肪は、カテコラミ

ン刺激や低温への曝露によって褐色脂肪に類似した脂肪組織へと変化することが知られており、この現象は「褐色化」とよばれています。

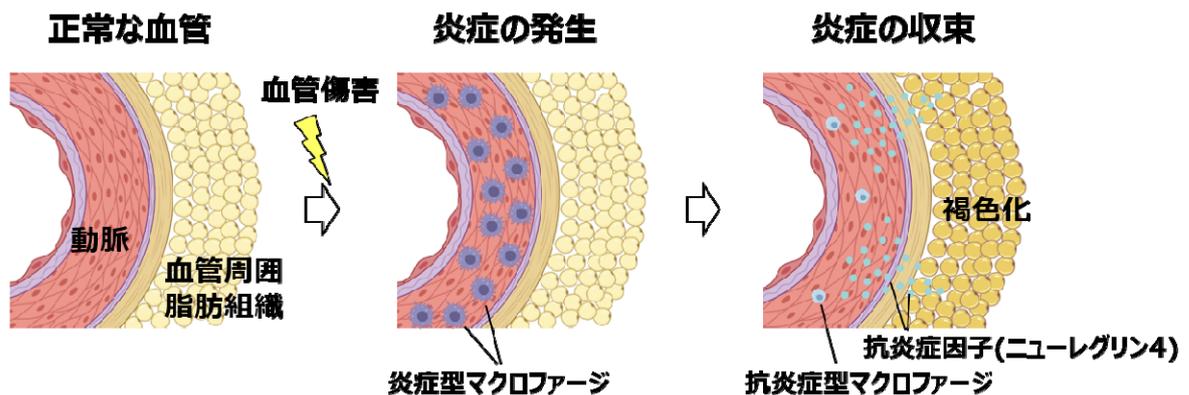
(注 4) 網羅的遺伝子発現解析、シングルセル解析

生命活動を担うために、生体を構成する細胞は必要に応じてタンパク質の設計図である遺伝子を基にメッセンジャーRNA とよばれる物質を作ります。こうした全てのメッセンジャーRNA の情報を次世代シーケンサーとよばれる機器を用いて調べることを網羅的遺伝子発現解析と呼びます。特に、細胞一つ一つを区別して網羅的遺伝子発現解析を行うことをシングルセル解析 (シングルセル RNA シーケンス) と呼びます。

(注 5) 遺伝子改変マウス

遺伝子操作によって、特定の遺伝子の配列部分を欠損させたり過剰に発現させたりさせたマウスです。このような遺伝子操作手法を用いることで、特定の遺伝子の機能やその遺伝子に起因する生体内の変化を知ることができます。

8. 添付資料 :



**図. 血管の炎症は、褐色化した血管周囲脂肪組織によって収束に導かれる**

動脈血管がダメージ(高血圧、喫煙、物理的傷害)を受けると、血管に炎症が起き、それが長引くと血管の構造が壊れて動脈硬化を起こします。血管を取り囲む脂肪組織(血管周囲脂肪組織)は「褐色化」して血管の過剰な炎症を抑制することで動脈硬化になりにくくしています。