



報道機関 各位

2022年10月26日
国立大学法人信州大学

ナノイメージングにより新しい変性LDL代謝メカニズムを発見

【研究成果のポイント】

- 30年以上見逃されてきた褐色脂肪組織での(酸化)変性LDL代謝を発見。
- 不明であった褐色脂肪組織の抗動脈硬化メカニズムに対し、動脈硬化惹起性LDLの除去という明確な視点を提示。
- 課題であった褐色脂肪組織のイメージングの新たな手法を開発。

【概要】

動脈硬化の主要な原因と考えられるLDLは、(酸化)変性することにより動脈硬化を強力に促進する性質を獲得します。そのため酸化LDLの循環血液中からの除去メカニズム解明は古くからの課題でした。

本研究では高解像度のイメージングシステムを利用することにより、静注した酸化LDLが褐色脂肪組織(BAT)に高濃度で蓄積することを見出しました。これは、既知の主要酸化LDL除去臓器である肝臓と同等以上の濃度でした。

この新たな酸化LDL集積メカニズムは、BATの動脈硬化抑制における意義を示唆しています。

【背景】

動脈硬化と変性LDL

動脈硬化の主要な原因と考えられるLDLは(酸化)変性を受けることにより、動脈硬化を促進する生理活性を獲得することが知られています。これらの向動脈硬化性の性質は、LDL受容体とは異なる変性LDL受容体SR-A、CD36、LOX-1などを介して変性LDLが細胞に作用することによって発揮されます。例えば、マクロファージの泡沫化は主にSR-AやCD36を介しており、血管内皮細胞の機能不全は主にLOX-1を介します。

LDLの変性は血管壁で主に生じると考えられていますが、血液中に検出可能なレベルの変性LDLが存在し、冠動脈疾患患者やそのリスクを持つ人で高値を示すことが報告されています。また、血中の変性LDLの除去を人工的に促進することで血中変性LDL濃度を下げると、動脈硬化の進展を抑制できることがマウスで示されています。

血中からの酸化LDLの除去

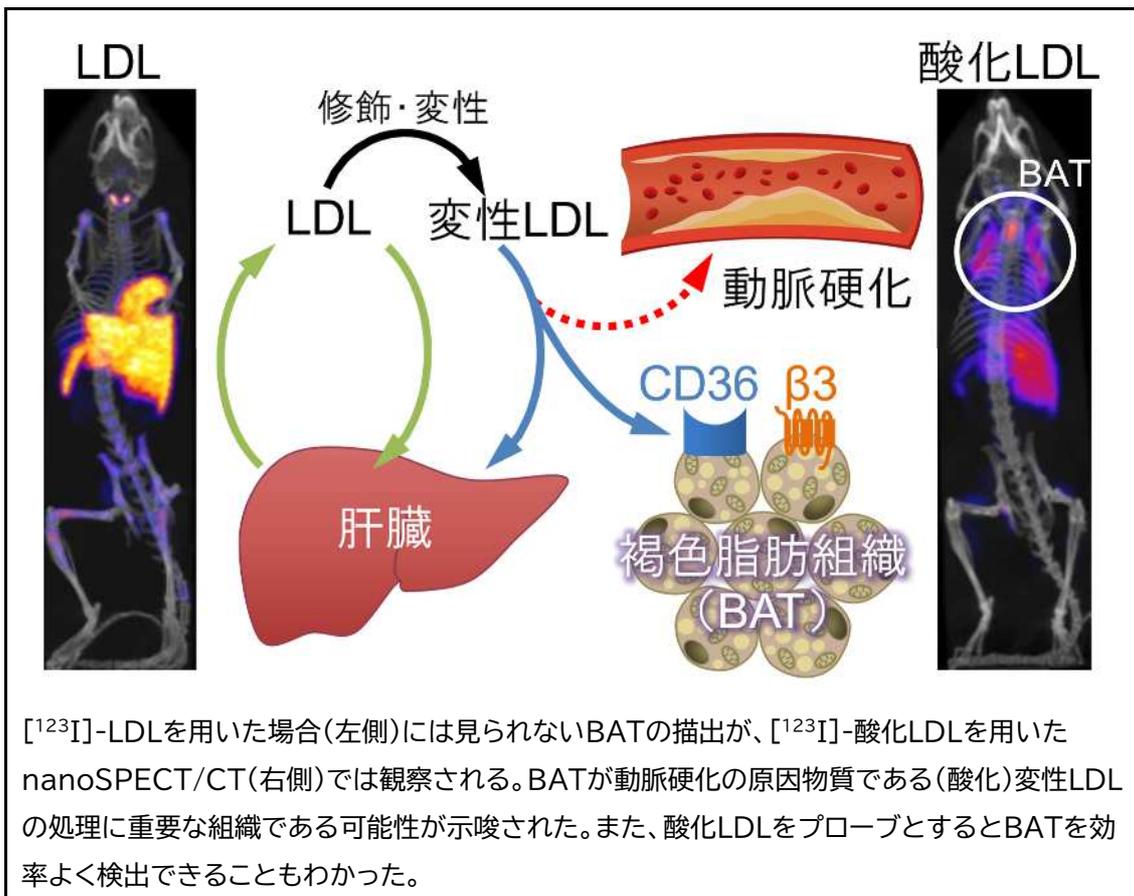
アイソトープにより標識した酸化LDLを用いた体内動態研究が1980~90年代を中心に行われました。酸化LDLの血中からの消失スピードは、LDLに比べ極めて急速であり、数分で血中から消失する事が知られています。また、酸化LDLもLDLと同様に、肝臓によってほとんどが除去されると考えられてきました。

褐色脂肪組織(BAT)

白色脂肪は脂肪を蓄積し肥満や糖尿病の原因となる一方で、褐色脂肪は脂肪酸を分解し、熱を産生することで体温の維持に働きます。

ヒトの場合、新生児期に存在するBATは、成人に至るまでにすべて退縮しているとされていますが、PET/CTにより、 $[^{18}\text{F}]$ FDGをトレーサーとして用いることにより、成人においてもBAT様組織が存在することが明らかになっています。この脂肪組織をBATと定義すると、BATの多い人では、2型糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患、脳血管疾患、うっ血性心不全、高血圧等の心血管代謝性疾患の有病率が有意に低いと最近報告されています。

【研究手法・成果】



酸化LDLはBATへ強く集積する

無麻酔のマウスで、¹²³Iで標識したLDL及び酸化LDLを尾静脈から注射し、10分後の組織分布をnanoSPECT/CTにより解析しました。このイメージングにより、^[123I]-LDLは良く知られているように肝臓へ強く集積しました。一方で、^[123I]-酸化LDLは肝臓だけでなくBATにも同等の強い集積が見られました。さらに臓器を取り出して静注後集積したトレーサーの放射活性を測定しても、酸化LDL特有のBATへの強い集積が確認されました。

ここで用いたトレーサーは、LDLおよび酸化LDLの蛋白質部分に¹²³Iによる標識を導入しています。LDLは、脂質と蛋白質の複合体であるため、DiI-C₁₈により脂質部分に蛍光標識したLDL及び酸化LDLを用いた解析も行いました。同様に尾静注10分後に摘出したマウス組織の切片を蛍光顕微鏡で観察すると、やはり同様に、LDLの場合には肝臓にDiIの蛍光の強い集積が観察されましたが、BATでは観察されませんでした。一方、酸化LDLの場合には、肝臓とBATの両方で、DiIの蛍光の強い集積が観察されました。このことから酸化LDLの蛋白質と脂質部分が一体となって分布、すなわち酸化LDL粒子全体がBATに集積していることが示唆されました。

BATへの酸化LDL集積はBAT活性化により促進される

そこで、BAT機能に影響する因子が酸化LDLのBATへの集積にも影響を与えるか否かを解析しました。神経活動を抑制するイソフルラン麻酔を行うと、^[123I]-酸化LDLのBAT集積がほとんど見られなくなりました。この麻酔の効果は、BAT機能を活性化するβ₃交感神経作動薬投与により有意に回復しました。

また、発熱組織であるBATを活性化させる寒冷刺激の影響を解析すると、^[123I]-酸化LDLのBATへの集積は、4度での一晩の飼育により、25度での飼育時より2倍以上に増加しました。

これらのことから、BATの活性化が、その酸化LDL取り込みに重要であることが示唆されました。

CD36がBATで酸化LDL取り込みを担う

培養褐色脂肪細胞の分化過程で、酸化LDL取込みに関与する受容体、CD36、SR-B1、SR-A1、LOX-1のうち、CD36が他の受容体よりもはるかに大きな発現上昇を示しました。siRNAを用いたCD36ノックダウンおよび抗CD36中和抗体処置を行うと、DiI-酸化LDL取込みは有意に抑制されました。そして、nanoSPECT/CTイメージング法では、野生型マウスで見られたBATへの^[123I]-酸化LDL集積が、CD36ノックアウトマウスでは完全に消失しました。一方、肝臓への^[123I]-酸化LDLの集積は、CD36ノックアウトマウスでも明確に検出されました。

この結果は、^[123I]-酸化LDLの尾静注後の摘出臓器の放射活性測定でも同様であり、酸化LDLの脂質部分に蛍光標識したDiI-酸化LDLを用いた場合でも同様でした。

このように、生体においても、BATへの酸化LDL取込みはCD36が担うことが証明されました。

【意義・波及効果】

1. 新しい変性LDL代謝メカニズムの発見

ある意味、過去の研究となっていた酸化LDLの体内動態について、本研究では、イメージングからのアプローチにより全く新しい知見を得ることができました。

これまでこのような現象が見過ごされていたのは、過去には、①麻酔を使用して酸化LDLが投与されていたこと、②BATが解析対象となっていなかったこと、③仮に同様の手法を用いたとしてもイメージングの解像度が不足していたこと、が要因として考えられます。

本研究では、個体レベルのイメージング研究の第一人者と変性LDL研究の専門家が融合研究を行うことにより、スムーズにこれらの問題点が克服され、発見につながりました。

2. BATと動脈硬化の関連

ヒト成人でもBAT(ベージュ脂肪細胞を含む)が機能している可能性が近年示されて以降、その生活習慣病抑制への役割が研究されてきました。BATは白色脂肪組織と異なり、脂肪酸を燃焼して熱産生を行うことから、脂肪酸や中性脂肪の代謝と関連付けて解析がされてきています。

本研究では、動脈硬化の原因物質である酸化LDLを除去する強い能力がBATに備わっていることを見出しました。すなわち、動脈硬化の基本的なメカニズムに対して、BATが抑制的に機能する可能性を示唆します。

一方、BATは抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンの分泌能も持ちます。最近私達は、アディポネクチンが酸化LDLのCD36以外の受容体への結合を阻害することを見出しています。つまり、BATはCD36により血中の酸化LDLの除去を行うと同時に、アディポネクチンの分泌により酸化LDLのSR-AやLOX-1への作用をブロックすることで、抗動脈硬化作用を発揮している可能性があります。

3. BATイメージングとしての意義

BATの臨床的意義の可能性と関連して、そのイメージングの改良が試みられています。

BATのイメージングは、現在 ^{18}F FDG PET/CTによる検出がこれまで一般的でした。しかし、単純にグルコース代謝に依存しているため、BATに対しては特異性が低いことが問題でした。そのため、BATのイメージング法のような開発の試みがなされてきました。

本研究では、 ^{123}I -酸化LDL nanoSPECT/CTを用いることにより、 ^{18}F FDG PET/CTよりもはるかに高解像度でBATを検出できました。寒冷刺激や β_3 交感神経作働薬によるトレーサーの集積増加、麻酔による集積抑制は、BATの機能を反映するプローブであることも示しています。

また、 ^{123}I による標識とDiI-C₁₈を同時に用いることにより、SPECTと蛍光のマルチモードイメージングができる可能性、特異性の異なる他のBATプローブと組合せて用いることができる可能性もあります。

【謝辞】

本研究は、信州大学医学部分子病態学教室・形成再建外科学教室、国立循環器病研究センター研究所血管生理学部・放射線医学部、京都薬科大学放射性同位元素研究センター、北海道大学大学院獣医学研究院生化学教室、りんくう総合医療センター、テキサス心臓研究所の共同研究により行われました。

また、学術振興会科学研究費補助金、アイバワックス医学研究者支援事業の支援を受けています。

【論文タイトルと著者】

タイトル: NanoSPECT imaging reveals the uptake of ^{123}I -labeled oxidized low-density lipoprotein in the brown adipose tissue of mice via CD36

著者: Kento Hosomi, Hidekazu Kawashima, Atsushi Nakano, Akemi Kakino, Yuko Okamatsu-Ogura, Yuki Yamashita, Mai Sasaoka, Daisaku Masuda, Shizuya Yamashita, Chu-Huang Chen, Shunsuke Yuzuriha, Hiroshi Hosoda, Hidehiro Iida, and Tatsuya Sawamura

掲 載 誌: Cardiovascular Research (2022年10月21日付でオンライン掲載)

DOI: 10.1093/cvr/cvac167

【問い合わせ先】

〈研究内容に関する問い合わせ先〉

信州大学医学部分子病態学教室

沢村 達也

Tel: 0263-37-2595

メールアドレス: sawamura@shinshu-u.ac.jp

〈報道に関する問い合わせ先〉

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax: 0263-37-2182