

〔別紙 2〕

審査の結果の要旨

氏名 山本 英明

Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) は食事からのコレステロール吸収や胆汁からのコレステロール再吸収を担うコレステロールトランスポーターであり、脂質異常症治療薬として広く臨床使用されているエゼチミブの標的タンパク質である。近年、コレステロール以外にビタミン E やビタミン K などの脂溶性ビタミンも NPC1L1 の基質となることが解明され、現在では NPC1L1 は様々な脂溶性化合物の吸収に関わる可能性が考えられている。NPC1L1 と疾患との関連にも注目が集まっており、NPC1L1 の不活性型遺伝子変異を有するヒトでは、心血管系イベントの発症頻度と LDL-コレステロール値が有意に低いことが報告されている (NEJM, 2014)。しかしながら、NPC1L1 により吸収された脂溶性化合物がどのようなリポタンパク質に組み込まれて体内循環するのか、NPC1L1 経路由来のリポタンパク質が心血管系イベントの原因となる動脈硬化症の発症・進行にどのような影響を及ぼすのか、という点については明らかとなっていない。そこで、新規 NPC1L1 基質の解明も念頭に置きつつ、NPC1L1 を介したリポタンパク質の質的制御と動脈硬化症との関連性を解明すべく、検討を試みている。

NPC1L1 の発現分布には種差が報告されており、ヒトでは小腸・肝臓において発現・機能することが知られていることから、小腸・肝臓における NPC1L1 の生理機能を区別して評価可能な動物モデルをまず作出している。それらマウスを用いて動脈硬化症発症リスクを評価した結果、小腸 NPC1L1・肝臓 NPC1L1 は共に動脈硬化症の増悪因子であることを見出している。また、小腸 NPC1L1 が発現していないマウスでは、肝臓に NPC1L1 を発現させた場合でも動脈硬化症が認められなかったことから、小腸 NPC1L1 は動脈硬化症発症過程において特に重要な役割を果たしていることを示唆する結果が得られている。これら小腸 NPC1L1・肝臓 NPC1L1 を包括的に解析した例はまだなく、有用な知見となることだろう。

申請者の研究では、小腸 NPC1L1 が動脈硬化症発症と関わる分子機序の一端を解明すべく、さらなる解析を試みている。小腸 NPC1L1 を介して消化管吸収されたコレステロールは VLDL/LDL 分画に分布して体内循環するという興味深い結果を得ている。この結果を皮切りに、小腸 NPC1L1 と関連する VLDL/LDL 粒子のマーカートンパク質としてアポリポタンパク質 X (アポ X) を見出すとともに、アポ X と結合して体内循環することが報告されている脂質 Y の血漿中濃度もアポ X と同様に小腸 NPC1L1 依存的な制御を受けることを見出している。また、この血漿中脂質 Y の供給源として、過去の知見が蓄積されている生合成経路のみならず、食事由来経路も重要である可能性を示唆する結果を *in vitro*, *in vivo* における解析を通じて得ている。具体的には、脂質 Y の前駆体である preY が小腸 NPC1L1 を介して消化管吸収された後、代謝を受ける結果、脂質 Y として血漿中に存在していることを見出している。preY の消化管吸収経路はこれまで不明であり、この結果は新規知見である。最後に、小腸 NPC1L1 関連リポタンパク質である VLDL/LDL-アポ X-脂質 Y の生理機能に関して *in vitro*, *in vivo* における解析を行っている。その結果、阻害剤を用いた解析を通じて、VLDL/LDL-アポ X-脂質 Y が血管内皮細胞に発現している Y 受容体を介して炎症を惹起し、動脈硬化症発症に寄与する可能性を見出している。これら新規知見は、動脈硬化症発症への理解を深める契機になると期待される。

以上申請者の研究は、小腸 NPC1L1・肝臓 NPC1L1 が動脈硬化症の増悪因子であることを見出している。さらに、動脈硬化症発症過程に特に重要である小腸 NPC1L1 が動脈硬化症を増悪させる分子機序として、コレステロールの吸収亢進以外に、「食事成分である preY が小腸 NPC1L1 を介して吸収されること」「小腸 NPC1L1 と関連の深い VLDL/LDL-アポ X-脂質 Y が血管内皮細胞上に発現している Y 受容体を介して炎症・動脈硬化症を惹起しうることを」を見出し、NPC1L1 がリポタンパク質の質的制御に関わりうることを示している。これら知見は、動脈硬化症を発端とする心疾患の新規薬効標的としての Y 受容体の可能性を示唆している。現在の心疾患の予防戦略として、生活改善・薬剤治療によって危険因子 (肥満・脂質代謝異常など) を緩和することが行われているが、心疾患による死亡率は依然として高く、新規治療戦略が必要だと考えられる。故に、Y 受容体を阻害するという新規治療戦略は動脈硬化症の形成に関わる血管内皮細胞に直接的に影響を与えられるという点で、画期的かつ効率的な治療法につながる可能性を秘めており、臨床への貢献が期待できる意義深い研究である。従って、申請者の業績は博士 (薬科学) の授与に相応しいものと判断した。