地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター
Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

令和８年11月18日
地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

「血管の老化が動脈硬化につながる新たな仕組みを発見」
― 老化内皮細胞から分泌される糖鎖関連因子の役割を解明 ―

○ 研究のポイント
●老化した血管内皮細胞が、糖鎖関連因子を介して動脈硬化を促進する新たな仕組みを発見。
●糖鎖関連因子が、動脈硬化を予防・抑制するための標的となる可能性を提示。
●心筋梗塞や脳梗塞など、加齢に伴う心血管疾患の予防・治療につながる研究の進展が期待。

○ 研究内容の概要
本研究では、老化した血管内皮細胞から分泌が増加する糖鎖関連因子の「細胞外スルファターゼ２ (SULF2)」に着目し、動脈硬化の発症・進展における役割を明らかにしました。培養細胞を用いた解析から、SULF2 は、内皮細胞表面のヘパラン硫酸を介したケモカインの提示を増加させ、単球の血管壁への侵入を促進するとともに、マクロファージによる酸化 LDL の取り込みに伴う泡沫化を促すことがわかりました。さらに、血管内皮細胞で SULF2 を欠損させた動脈硬化モデルマウスでは、動脈硬化巣(プラーク)の形成が抑制されました。これらの結果から、老化内皮細胞由来の SULF2 が、糖鎖を介して動脈硬化を促進する新たな仕組みが明らかになりました。本研究成果は、東京都健康長寿医療センター研究所の高齢者がん研究グループ、東京女子医科大学および横浜市立大学との共同研究によるものです。

○ 研究の目的
血管の内側を覆う血管内皮細胞は、血管の機能や恒常性を維持するうえで重要な役割を担っています。加齢などに伴って細胞が老化すると、その機能が変化し、動脈硬化をはじめとする加齢性疾患の発症・進展に関わることが知られています。しかし、老化した血管内皮細胞がどのような分子メカニズムを介して疾患を促進するのかについては、十分に明らかになっていません。そこで私たちは、これまで培ってきた糖鎖[*1] 研究の知見をもとに、老化した血管内皮細胞から分泌される「糖鎖関連因子」に着目しました。探索の結果、老化に伴って分泌が増加する因子として、糖鎖の一種であるヘパラン硫酸[*2] の構造を変化させ、細胞間の情報伝達などを調節する酵素「細胞外スルファターゼ２ (SULF2)[*3]」を見いだしました。本研究では、この SULF2 が血管内皮細胞の老化と動脈硬化をつなぐ新たな分子メカニズムに関与するのかを明らかにすることを目的としました。

○ 研究成果の概要
まず、動脈硬化の初期過程を再現した培養細胞実験により、SULF2 の作用を検討しました。動脈硬化では、血液中の単球が血管内皮細胞に接着した後、血管壁の内部へと移動します。この過程を解析したところ、SULF2 の作用によって、内皮細胞表面の糖鎖であるヘパラン硫酸を介したケモカイン[*4] の提示が増加し、単球の血管外への遊走が促進されることがわかりました。さらに、

血管壁に侵入した単球はマクロファージへと分化し、酸化 LDL（悪玉コレステロールの一種である LDL が酸化されたもの）を取り込むことで「泡沫細胞」となり、動脈硬化を進展させます。SULF2 は、このマクロファージによる酸化 LDL の取り込みに伴う泡沫化も促進することが明らかになりました。次に、生体内でも SULF2 が動脈硬化に関与するかを検証するため、血管内皮細胞で SULF2 を欠損させたマウスと、動脈硬化モデルである ApoE 欠損マウスを掛け合わせたマウスを作製しました。ApoE 欠損マウスでは、高脂肪食を与えて 4 週目には軽度のプラーク形成と共に、血管内皮細胞の老化がみられます。この老化した内皮細胞で SULF2 が増加していることがわかりました。さらに高脂肪食を 8 週間与えたところ、SULF2 を欠損させたマウスでは、対照マウスと比較してプラークの形成が有意に抑制されました（図 1）。以上の結果から、老化した血管内皮細胞から増加する SULF2 が、単球の血管壁への侵入とマクロファージの泡沫化という二つの過程を促進し、動脈硬化の発症・進展に関与することが示されました。

○ 研究の意義

本研究により、老化した血管内皮細胞から分泌が増加する糖鎖関連因子の SULF2 が、単球の血管壁への侵入やマクロファージの泡沫化を促進し、動脈硬化の形成に関与することが明らかになりました（図２）。これは、血管内皮細胞の老化と動脈硬化を「糖鎖」を介して結びつける新たな知見です。さらに、老化細胞そのものを除去するのではなく、老化細胞から分泌される病態促進因子や、それによって生じる糖鎖の変化を標的とすることで、血管本来の機能を維持しながら動脈硬化を抑制できる可能性があります。今後、SULF2 を標的とした新たな動脈硬化の予防・治療法の開発が進むことで、心筋梗塞や脳梗塞などの重篤な疾患の予防や、高齢者の健康寿命の延伸に貢献することが期待されます。

（問い合わせ先）
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター
加齢変容研究チーム（心血管老化再生医学）
研究副部長　豊田雅士
研究員　佐々木紀彦
電話　０３－３９６４－３２４１
メール　mtoyoda@tmig.or.jp　sasanori@tmig.or.jp

○ 図

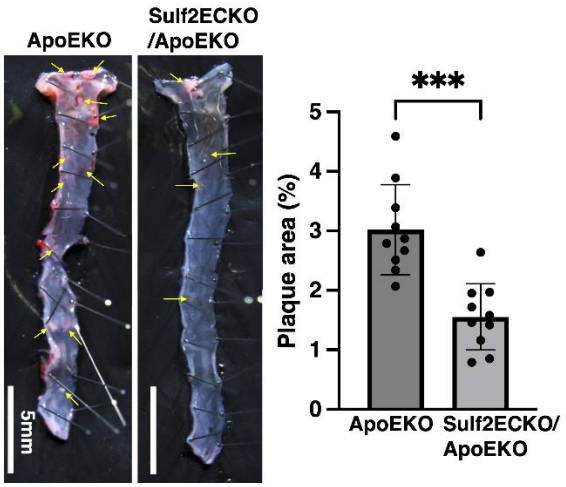

図1 動脈硬化モデルマウスでの抑制効果
内皮細胞でのスルファターゼ2(Sulf2)の遺伝的ノックアウトにより、動脈硬化(プラーク形成)が抑制された(黄色矢印は赤く染まったプラークを示す)。

出典：Cell Communication and Signaling（2026），
DOI：https://doi.org/10.1186/s12964-026-03348-3, CC BY-NC-ND 4.0に基づき転載。

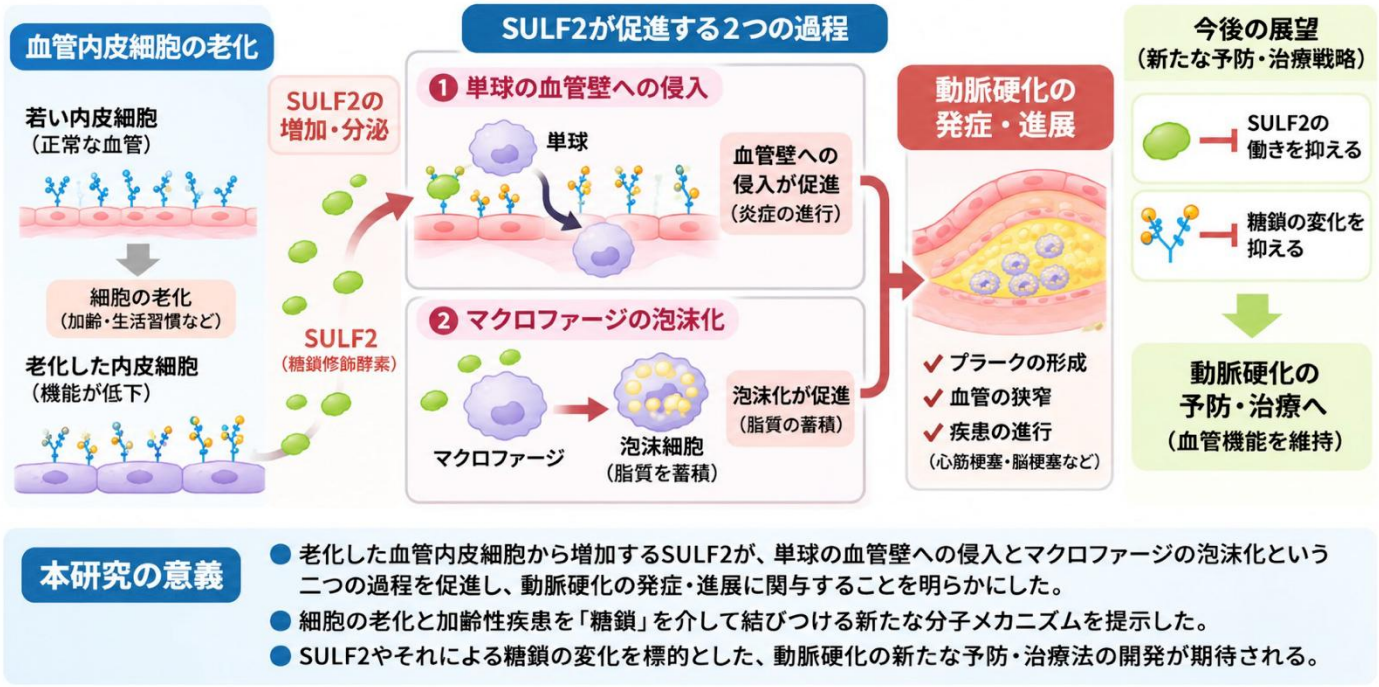

図2. 老化した血管内皮細胞から分泌されるSULF2が動脈硬化を促進する仕組み

○ 掲載論文

タイトル：Senescent endothelial cell-derived extracellular sulfatase SULF2 contributes to the early stages of atherosclerosis（老化内皮細胞由来の細胞外スルファターゼ２が動脈硬化初期過程に関与する）

Norihiko Sasaki*, Yasuko Hasegawa, Kotaro Uchida, Miho Koizumi, Hiroaki Honda, Yoko Itakura, Toshiyuki Ishiwata, Tomoaki Ishigami, Masashi Toyoda* (*corresponding author)

著者：*佐々木紀彦[1]、長谷川康子[2]、内田浩太郎[3]、小泉美穂[4]、本田浩章[4]、板倉陽子[1]、石渡俊行[2]、石上友章[3]、*豊田雅士[1]　（*共同責任著者）

所属：[1]東京都健康長寿医療センター研究所 加齢変容研究チーム 心血管老化再生医学、[2]東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム 高齢者がん、[3]横浜市立大学 共同研究寄附講座、[4]東京女子医科大学 実験動物研究所

掲載誌：Cell Communication and Signaling
論文番号（DOI）：https://doi.org/10.1186/s12964-026-03348-3
掲載日：2026 年 11 月 7 日（オンライン版）

○ 用語解説

*1 **糖鎖**：さまざまな糖が鎖状につながった物質。タンパク質や脂質に結合した形で細胞表面などに存在し、細胞同士の情報伝達や接着など、さまざまな生命現象に関わっている。DNA、タンパク質に次ぐ「第三の生命鎖」とも呼ばれる。

*2 **ヘパラン硫酸**：細胞表面などに存在する硫酸基を持つ糖鎖の一種。負の電荷を持ち、さまざまなタンパク質と結合することで、細胞間の情報伝達や細胞の接着・移動など、多様な生命現象を調節する役割を持つ。

*3 **スルファターゼ２**: 細胞外に分泌され、ヘパラン硫酸の６位にある硫酸基を脱硫酸する酵素の一つ。この酵素は脱硫酸により、ヘパラン硫酸結合性のタンパク質の結合やシグナル伝達を変化させ、細胞の機能調節などに影響を与える。

*4 **ケモカイン**: 細胞から分泌されるタンパク質の一種で、主に白血球などの免疫細胞の移動を誘導する働きを持つ。炎症が起こった部位に免疫細胞を呼び寄せるなど、免疫応答や炎症反応の調節に重要な役割を果たす。

○ 研究助成
本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JP19K11759、JP22K11794、JP25K14806、JP26K02492）、三井住友海上福祉財団 (高齢者福祉分野 研究助成)および物質・デバイス領域共同研究拠点 (基盤共同研究) の助成を受けたものです。