

27PA-am106

動脈硬化病変への免疫グロブリン G 集積機序の探索：動脈硬化診断用薬剤開発への応用に関する基礎的検討

○志水 陽^{1,2}, 半澤 宏子^{1,3}, 趙 莞², 福良 沙霧², 西嶋 剣一^{1,2}, 坂本 健³, 趙 松吉², 玉木 長良², 久下 裕司^{1,2} (北大 CIS, ²北大院医, ³日立製作所中央研)

【目的】動脈硬化病変診断において、病変進行と関連する生体分子の可視化が重要であり、本標的生体分子を特異的に認識する免疫グロブリン G (IgG) を母体骨格とした核医学診断剤の開発が試みられている。しかし、IgG 自身が動脈硬化病変へ移行することが知られており、その集積機序の詳細については未だ明らかになっていない。そこで本研究では、IgG の集積機序を探索すると共に、IgG の性質を利用した動脈硬化の核医学診断用薬剤開発への応用の可能性について評価した。

【方法】マウス Isotype Control IgG_{2b} を 6-Hydrazinopridine-3-carboxylic acid と反応させた後、Sn²⁺、tricine 存在下、^{99m}TcO₄ と反応し、^{99m}Tc-IgG を得た。^{99m}Tc-IgG を ApoE KO、C57BL/6J マウス (雄性、35 週齢、n=4) に尾静脈投与し、投与 24 時間後に各臓器への放射能分布並びに病変組織内分布を測定した。また、RAW264.7 マウスマクロファージ様細胞を LPS、INF γ あるいは IL-4 含有培地にて 48 時間培養し、M1、M2 細胞へ極性化した後 ^{99m}Tc-IgG を添加し、添加 1 時間後に細胞内の放射能量を測定した。さらに、各極性化細胞を溶解し、Western Blotting 法により Fc γ 受容体 I、II の発現量を測定した。【結果・考察】^{99m}Tc-IgG は ApoE KO マウス大動脈に高集積すると共に (5.1 \pm 1.4 vs. 2.8 \pm 0.5 %ID/g, p<0.05) その集積はマクロファージ陽性領域と相関することを認めた。また、M1 極性化細胞は M2 極性化、未極性化 (M0) 細胞と比べて有意に高い ^{99m}Tc-IgG 取込み能を示す (8.6 \pm 0.6 (M1) vs. 0.8 \pm 0.2 (M2), 0.8 \pm 0.1 (M0) %ID/mg protein, p<0.01) と共に、Fc γ 受容体 I、II を高発現することを見出した。以上のことから IgG は動脈硬化病変において、炎症作用に関わる M1 極性化マクロファージに Fc γ 受容体を介して高集積することが示唆され、^{99m}Tc-IgG により動脈硬化形成時の炎症反応を可視化できる可能性を見出した。