

26Y-am03

アンジオテンシン II 誘発性血管リモデリングに対するキサンチンオキシダーゼ阻害剤の影響

○生藤 来希¹, 今西 正樹², 田中 恭平¹, 座間味 義人^{1,2}, 武智 研志², 堀ノ内 裕也¹, 石澤 有紀¹, 池田 康将¹, 藤野 裕道¹, 土屋 浩一郎¹, 玉置 俊晃¹, 石澤 啓介^{1,2} (1徳島大院医歯薬, 2徳島大病院)

【目的】 Xanthine oxidase (XO)阻害剤である febuxostat (FEB)は臨床において頻用される高尿酸血症治療薬である。尿酸は腎障害や血管内皮傷害に寄与することが報告されており、FEB は心腎血管障害を抑制する可能性が考えられる。また、XO は尿酸と同時に過酸化水素を生成させるため、XO 阻害剤は抗酸化作用も持つと考えられている。本研究では、血管リモデリング形成に対して XO が寄与するメカニズムや FEB の効果について明らかにするため、angiotensin II (Ang II)誘発性血管リモデリングマウスモデルを用いて検討を行った。【方法】血管リモデリングは Ang II を充填した浸透圧ポンプをマウスの皮下に埋め込み、2.0 mg/kg/day にて2週間持続投与することにより惹起させた。FEB は 10 mg/kg/day の投与量にて毎日経口投与した。血管壁中膜肥厚や血管線維化は EVG 染色により評価した。マクロファージの浸潤は抗 F4/80 抗体および抗 XO 抗体による蛍光免疫染色により評価した。細胞実験ではラット大動脈血管平滑筋細胞を用い、細胞増殖は MTT 法により評価した。各種タンパク発現はウエスタンブロット法により評価した。【結果・考察】Ang II により大動脈の血管壁中膜肥厚および血管周囲の線維化が認められたが、FEB は血管中膜肥厚には影響せず血管周囲の線維化を抑制した。Ang II による血管へのマクロファージの浸潤は FEB により抑制される傾向が認められ、XO はマクロファージに高発現していた。細胞培養系において Ang II 1 μM 刺激により上昇した細胞増殖活性は FEB (100 nM)の処置により抑制されなかった。FEB の処置は Ang II 刺激による ERK のリン酸化の亢進に影響しなかった。以上の結果より、FEB は Ang II 誘発性血管リモデリングにおける線維化を抑制することが示唆された。