

22H-pm10

共抑制分子 CTLA-4 はアンジオテンシン II 誘導性マウス腹部大動脈瘤の形成を抑制する

○佐々木 直人^{1,2}, Hilman Zulkifli AMIN^{1,2}, 堀部 紗世¹, 河内 正二³, 平田 健一², 力武 良行¹ (¹神戸薬大医療薬学, ²神戸大学大学院医学研究科, ³神戸薬大薬学臨床教育センター)

【背景・目的】腹部大動脈瘤は死亡率が高く増加の一途をたどっているが、効果的な予防法はなく、非侵襲的な内科的治療・予防法の開発が望まれる。その病態進展において、病的な炎症免疫応答の関与が示唆されている。Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) は、T 細胞の活性化に重要な共刺激シグナルを制御し、強力な免疫抑制作用を有する。我々は CTLA-4 の免疫抑制機能に着目し、腹部大動脈瘤の発症および進展に及ぼす影響について検討した。【方法】動脈硬化モデルであるアポリポ蛋白 E 遺伝子欠損マウス (*Apoe*^{-/-}) と CTLA-4 過剰発現マウス (CTLA-4-Tg) とを交配して CTLA-4-Tg/*Apoe*^{-/-} を作製した。*Apoe*^{-/-} マウスおよび CTLA-4-Tg/*Apoe*^{-/-} マウスに 6 週齢から高コレステロール食の負荷を行い、12 週齢からアンジオテンシン II の持続皮下投与 (1000ng/kg/min) を行った。16 週齢までの死亡率の評価を行い、16 週齢まで生存したマウスについては腹部大動脈瘤病変部の形態を評価した。フローサイトメトリーを用いて、リンパ組織における免疫細胞の評価を行った。【結果】CTLA-4-Tg/*Apoe*^{-/-} マウス (n=35) では、*Apoe*^{-/-} マウス (n=40) と比較して大動脈瘤破裂による死亡ならびに腹部大動脈瘤の発症が有意に抑制され (死亡率: 26% vs. 50%, $P=0.031$; 腹部大動脈瘤発症率: 66% vs. 93%, $P=0.0104$)、腹部大動脈最大径も低値であった ($P=0.011$)。腹部大動脈瘤病変部では、CD4 陽性 T 細胞の浸潤が抑制され、マクロファージの含有率が低下した。CTLA-4-Tg/*Apoe*^{-/-} マウスのリンパ組織において、炎症惹起に関わるエフェクター T 細胞の減少を認めた。【考察】腹部大動脈瘤の病態において CTLA-4 が保護的な役割を果たすことが明らかになり、この分子を標的とした新規治療法の開発につながる事が期待される。