

GS03-4 キサンチンオキシダーゼ阻害剤による新規血管線維化抑制機構の検討

○近藤 正輝^{1,2}, 今西 正樹³, 生藤 来希¹, 村井 陽一¹, 福島 圭穰⁴, 堀ノ内 裕也⁵, 石澤 有紀⁶, 合田 光寛², 座間味 義人¹, 武智 研志⁷, 中馬 正幸⁷, 池田 康将⁵, 藤野 裕道⁴, 土屋 浩一郎⁸, 石澤 啓介¹

¹徳島大院医歯薬 臨床薬理分野, ²徳島大病院薬, ³MD アンダーソンがんセンター,

⁴徳島大院医歯薬 生命薬理学, ⁵徳島大院医歯薬 薬理学分野, ⁶徳島大 AWA サポートセンター,

⁷徳島大病院臨床試験管理センター, ⁸徳島大院医歯薬 医薬品機能生化学分野

[目的] Xanthine oxidase (XO) 阻害剤は、基礎研究・臨床研究において心血管系疾患に抑制的な効果を示すことが報告されているが、血管リモデリングや高血圧に対する効果のメカニズムは明らかにされていない。本研究では、XO 阻害剤である febuxostat (FEB) を用いて、それらのメカニズムを明らかにするため、検討を行った。[方法・結果] 浸透圧ポンプを用いて Ang II をマウスに2週間持続皮下投与することにより血管リモデリングを惹起させた。FEB は Ang II 投与期間中連日経口投与した。血管線維化は EVG 染色により評価した。FEB は、Ang II によって誘発された血圧上昇と血管線維化を抑制した。免疫染色により Ang II による大動脈へのマクロファージの浸潤は FEB により抑制される傾向を認め、XO は線維芽細胞ではなく、マクロファージに高発現していた。Ang II 単独群では大動脈での TGF- β 1 mRNA 発現は上昇し、大動脈周囲に α -SMA 陽性線維芽細胞を認めたが、Ang II+FEB 投与群では TGF- β 1 mRNA の上昇および α -SMA 陽性線維芽細胞は認められなかった。細胞培養系ではマクロファージ細胞 (RAW264.7) において Ang II 刺激により XO 発現・活性の上昇が認められたが、Ang II+FEB 投与群ではその上昇は認められなかった。さらに FEB は、RAW において Ang II 誘発性 TGF- β 1 mRNA 発現を抑制した。[考察] FEB はマクロファージからの Ang II 刺激による TGF- β 1 mRNA 発現に抑制的に働くことによって Ang II 誘発性血管線維化を軽減することが示唆された。