

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Kawasaki Disease-like Vasculitis Facilitates Atherosclerosis, and Statin Shows a Significant Antiatherosclerosis and Anti-Inflammatory Effect in a Kawasaki Disease Model Mouse

川崎病モデルマウスにおける粥状動脈硬化の早期発現と
スタチンの抑制作用の検討

日本医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学分野
大学院生 泉ニ 佑輔
Biomedicines, 2022 掲載

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10081794>

川崎病は乳幼児に好発する急性炎症症候群である。川崎病による心血管後遺症を持つ既往者は年々増加し、川崎病自体が早期粥状動脈硬化を誘導すると考えられる。川崎病血管病変は後炎症性動脈硬化像が主であり一般的な粥状動脈硬化と異なる組織像だが、慢性的な血管内皮障害が素地となる発生病態は類似している。いくつかの研究で川崎病血管炎を背景に持つ動脈硬化症に対してHMG-CoA阻害剤(スタチン)による治療的効果が報告されてきた。現在の治療ガイドラインでは、スタチンの基礎的な作用機序の解明はなくエビデンスレベルは低いままである。粥状動脈硬化モデルとして用いられるApolipoprotein-E欠損(ApoE^{-/-})マウスにCandida albicans water-soluble fraction (CAWS)を注射し、粥状動脈硬化症の川崎病様血管炎モデルを作成した。CAWSは川崎病患者の糞便から単離されたCandida菌体類似物質で、川崎病様血管炎を作成できると知られている。本研究では、CAWS血管炎による粥状動脈硬化促進作用、川崎病を模擬した粥状動脈硬化に対するスタチンの治療効果、について解析した。

週齢5のApoE^{-/-}マウスにCAWSを連続5日間腹腔内注射し、粥状動脈硬化の川崎病様血管炎モデルマウスを作成した。CAWS投与2週間後から高脂肪食を与えた上でアトルバスタチン(10mg/kg/day)の経口内服を行った。①Control群、②CAWS群、③CAWS+statin群(CAWS投与後2週間後からスタチン投与)、④CAWS+Late-statin群(CAWS投与後6週間後からスタチン投与)に分け、CAWS投与6週及び10週間後(ヒト換算で成人-中年期/ 中年-初老期)に安楽死の上、採血及び大動脈基部及び全大動脈を採取し解析した。大動脈プラーク面積、大動脈基部の炎症細胞浸潤面積、マクロファージ細胞浸潤面積、マクロファージ分画比をKeyence顕微鏡システムで定量評価した。マウス血清からLDL/VLDLコレステロール値を測定した。大動脈プラーク面積比は、Control群よりCAWS群で増加し(10週: 6.5±2.4 vs. 33.0±7.6% [p=0.012])、CAWS群よりCAWS+statin群で減少した(10週: 33.0±7.6 vs. 17.5±3.9% [p=0.012])。Late-statin群においても、CAWS群(10週: 33.0±7.6%)より21.0±4.0% (p=0.022)と有意に減少した。炎症細胞浸

潤面積比はControl群よりCAWS群で増加し、CAWS群よりCAWS+statin群で有意に減少した(10週:16.9±1.3%vs.6.0±2.0%[p=0.030]。CAWS群と比較してLate-statin群は6.9±1.1%と有意に減少したが(p=0.030)、CAWS+statin群との間に有意差は認めなかった。同様にマクロファージ細胞浸潤面積比はCAWS群で有意に増加。CAWS+statin群でCAWS群より有意に減少した。マクロファージ細胞の分画比(M2/M1)は、CAWS群よりCAWS+statin群で有意に増加した。血清中LDL/VLDLコレステロール値は各群共に高値であり、スタチン投与の影響を認めなかった。

CAWS血管炎が粥状動脈硬化を促進し、スタチンが抗炎症作用・抗粥状動脈硬化作用を持つ、と証明することができた。スタチンはプラーク形成の起点であるマクロファージ細胞を含む炎症細胞浸潤を有意に抑制していた。スタチンは組織破壊特性を持つM1型マクロファージを減少させ且つ組織修復特性を持つM2を増加させることで、抗炎症作用・抗粥状動脈硬化作用に寄与していると考察した。本実験のスタチン投与量では十分な脂質低下作用が認められなかったが、治療効果は認められた。Late-statin群でも治療効果を認めたことから、川崎病既往者が、川崎病発症直後ではなく遅れて若年成人期からスタチンを内服開始しても治療効果が期待できると考えられた。

第二次審査では、CAWS血管炎と川崎病血管炎との相違点、ApoE^{-/-}マウスではなく通常マウスにおいて同様の所見が得られるかどうか、ApoE^{-/-}マウスにおける動脈硬化のnatural courseについて、本実験においてApoE^{-/-}マウスを選択した理由、CAWS血管炎及びスタチンによる血管内皮細胞への影響、スタチンの投与量について、など幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、川崎病心血管後遺症がある患者に対するスタチンの臨床適応拡大が期待される意義ある論文と考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。