

氏名	發 知 淳 子
(ふりがな)	(ほっち じゅんこ)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 25 年 1 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Plaque-stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin receptor blocker in a rabbit plaque model (ウサギプラークモデルにおけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の単剤および併用使用によるプラーク安定化効果)
論文審査委員	(主) 教授 朝 日 通 雄 教授 浮 村 聡 教授 勝 間 田 敬 弘

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《研究目的》

レニン・アンジオテンシン系 (RAS) は心血管疾患の進展のあらゆる段階に関与している。RAS 阻害薬はプラークを安定化し、心血管イベントを減少させることが報告されているが、プラーク安定化作用に関して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を直接比較した検討や、両者の併用療法の効果について検討した報告は少ない。最近、共著者らはウサギ頸動脈においてまず安定化プラークを形成し、ついで不安定化プラークに変化するモデルを開発し報告した。本論文では、そのウサギモデルを用いて ACEI 及び ARB の単剤投与および併用療法の効果を検討した。

《対象と方法》

雄性日本白色家兎（体重 3.0～3.5kg）28羽の頸動脈を、麻酔下でバルーン傷害し、4週間普通食で飼育後、高コレステロール食（1%コレステロール）に変更し4週間飼育した。その時点で4群 [Vehicle 群 (n=7)、ACEI 群 (n=7) : imidapril 0.5 mg/kg/day 投与、ARB 群 (n=7) : TA-606 4.5mg/kg/day 投与、Combination 群 (n=7) : imidapril 0.5 mg/kg/day + TA-606 4.5mg/kg/day] に分け、薬剤を経口投与しながら高コレステロール食でさらに4週間飼育した。血圧測定と採血を行った後、麻酔下で屠殺し、頸動脈を組織学的に検討した。

組織学的検討は、ヘマトキシリンエオジン染色、Sirius red 染色、および免疫染色を用いて、マクロファージ、平滑筋細胞(α -SMA)、マトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)、T細胞、単核球遊走活性化因子 (MCP-1) を染色した。また、MMP-2、MMP-9 活性を gelatin zymography を用いて測定した。

《結 果》

8週間の高コレステロール食投与により、血清コレステロール値は上昇したが、4群間で有意差を認めなかった。収縮期血圧はACEI群、ARB群ではvehicle群と有意差を認めず、combination群で有意に低下した。内膜面積及び内膜中膜比は、4群間で有意差を認めなかった。

組織学的な検討では、vehicle群では内膜に侵入した細胞はマクロファージが多数で、 α -SMA陽性細胞はほとんど認められなかった。ACEI群、ARB群、combination群ではいずれも内膜へのマクロファージ集簇が減少し、一方 α -SMA陽性細胞が内腔側に増加していた。線維性被膜に類似した脂質やマクロファージに富む領域を覆うように内腔側に存在する α -SMA陽性細胞層の厚さは、vehicle群 ($88.8 \pm 22.5 \mu\text{m}$) と比較して、ACEI群 ($197 \pm 13.5 \mu\text{m}$)、ARB群 ($206 \pm 29.8 \mu\text{m}$)、combination群 ($197 \pm 17.2 \mu\text{m}$) では有意に増加していた。Sirius red染色で陽性に染まる内膜の膠原線維は、vehicle群ではほとんど認められなかったのに対し、ACEI群、ARB群、combination群では増加していた。プラー

クに集簇する T 細胞は、ACEI 群では vehicle 群と同程度であったが、ARB 群では有意に減少し(p=0.029)、combination 群では減少傾向であった (p=0.052)。内膜の MMP-9 は、vehicle 群では豊富にみられたが、ACEI 群、ARB 群、combination 群では減少していた。MMP-2 および MMP-9 活性は、ACEI 群、combination 群では vehicle 群、ARB 群よりも低値であった。MCP-1 は vehicle 群の内膜では豊富に認められたが、ACEI 群 (p=0.004)、ARB 群 (p=0.013)、combination 群 (p=0.003) では有意に減少していた。

《考察および結論》

今回の検討により、ACEI と ARB は、プラークへのマクロファージ集簇を抑制し、線維性被膜を増厚し、膠原線維を増加させるといったプラーク安定化作用においては同等であった。ACEI、ARB とともに、MCP-1 を介する共通経路を阻害することによりプラークが安定化したと推測される。ACEI は ARB よりもプラークの gelatinolytic 活性を強く抑制したが、この機序としては MMP-2 および-9 と ACE はいずれも活性部位に亜鉛を含んでおり、ACEI は ARB にはない MMP 活性を直接阻害する作用を持つことが推察された。一方、ARB では ACEI にはないプラークにおける T 細胞集簇抑制が認められた。その機序として、ARB が T 細胞に存在するアンジオテンシン 1 型受容体に直接作用する機序が推察された。また、ACEI と ARB のプラーク安定化に対する相加効果は認められず、これは大規模臨床研究の結果に一致する結果であった。

論文審査結果の要旨

レニン・アンジオテンシン系阻害薬はプラークを安定化し、心血管イベントを減少させることが報告されている。しかしながら、プラーク安定化作用に関して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の効果を比較した検討や、両者の併用療法の効果について検討した報告は少ない。

そこで、申請者らは、以前に報告した、まず安定化プラークを形成しついで不安定化プラークに変化するウサギモデルを用いて、ACEI、ARB 両者の単剤投与および併用療法の効果を検討した。その結果、ACEI と ARB とともに単独で同等のプラークの安定化作用を認められたが、両剤の相加効果は認められなかった。一方、ACEI では gelatinolytic 活性の低下、ARB では T 細胞の集簇抑制といった、それぞれの薬剤で特異的な効果が認められた。これらの機序として、ACEI は MMP 活性を直接阻害するという ARB にはない独自の作用により、ARB よりも効果的に gelatinolytic 活性を低下させた可能性が考えられた。ARB は、T 細胞に存在する AT1R に直接作用する機序により、ACEI にはない T 細胞のプラークへの集簇を抑制したと推察された。結論として、ACEI と ARB のプラーク安定化効果は単独では同等であり、両剤の相加効果は認められなかった。また、それぞれの薬剤で、プラーク安定化に特異的な効果をもつことが示された。

本研究は、臨床的に多く用いられている ACEI および ARB のプラーク安定化作用を、独自の動物モデルを用いて詳細に検討を行い、作用機序を推察したもので、今後、プラーク安定化を通じて心血管イベントの抑制に両薬剤を使用するうえで、重要な示唆を与えるものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2012 Nov

<http://dx.doi.org/10.5551/jat.14266>