

論文内容の要旨

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 泉二佑輔

Biomedicines 2022年10巻8号 掲載

《背景》

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症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)による治療の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。本研究の目的は、CAWS 血管炎が遠隔期に粥状動脈硬化症を促進するのか、スタチンが川崎病後の粥状動脈硬化症に対して治療的効果があるのか、を解明することである。

《方法》

週齢 5 の ApoE^{-/-}マウスに CAWS を連続 5 日間腹腔内注射し、粥状動脈硬化症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。

《結果》

大動脈プラーク面積比は、Control 群より CAWS 群で増加し(6 週:5.2±3.2%vs. 20.6±5.9%[p=0.037];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(6 週:20.6±5.9%vs. 12.7±6.1%[p=0.111];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(6 週:15.5±1.2%vs. 4.8±1.2%[p<0.001];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 群で有意に増加し、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。

《考察》

CAWS 血管炎が粥状動脈硬化症を促進し、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。

《結論》

粥状動脈硬化症マウスモデルに CAWS を投与することで、川崎病様血管炎を惹起させ、血管炎が遠隔期における粥状動脈硬化症を促進させることが判明した。スタチンは、川崎病様血管炎を背景とした粥状動脈硬化症の発症を抑制し、かつ血管炎自体に抗炎症効果を持つことがわかった。本研究では川崎病心血管後遺症がある患者に対するスタチンの有効性が示され、今後スタチンの適応拡大が期待される。