

学 位 論 文 要 約

Prevention of progression of aortic aneurysm by peptide vaccine against Ang II
(angiotensin II) in a rat model

(ラットモデルにおけるアンジオテンシン II ワクチンによる腹部大動脈瘤進行の防止)

(著者：倉敷朋弘、三宅隆、中神啓徳、西村元延、森下竜一)

令和 2年 Hypertension 76巻 1879頁～1888頁

腹部大動脈瘤 (AAA) は、破裂すれば致命的な疾患である。大径瘤では手術適応となり、小径瘤では経過観察の方針となるが、小径であっても徐々に拡大していくことが多い。現在のところ小径瘤に対する効果的な治療はなく、臨床的にAAAの進行を抑制する薬物療法は証明されていない。近年、動脈瘤発症・進展のメカニズムの一つとして血管の炎症機序が注目されている。アンジオテンシン II (Ang II) は大動脈壁に炎症を誘発し、動脈瘤の形成に関与すると考えられている。今回著者らはAAAの進行を防ぐ新しい治療アプローチを検討するために、Ang IIをターゲットとするワクチン療法に着目した。ワクチン接種により生成される抗Ang II 抗体が瘤壁に長期に効果を発揮し、動脈瘤の進行に対する抑制効果をもたらす可能性があるという仮説をたて、これを検討した。

方 法

Ang II ワクチンはペプチドワクチンを用い、キャリアタンパクとしてkeyhole limpet hemocyanin (KLH) を使用した。4週齢のオスWistar ラットを用い、4、6、8 週齢にAng II ワクチンを皮内投与した群 (A群)、KLHのみを皮内投与した群 (K群)、対照として生理食塩水のみ皮内投与した群 (C群) を作成した。9週齢にエラスターゼを腹部大動脈内還流させAAAモデルを作成した。また、生理食塩水を皮内投与し、AAAを作成しないラットをSham群 (S群) とした (各群 : N=6)。術前及び術後1、2、3、4週に超音波断層撮影にて腹部大動脈径を計測し、瘤径抑制効果を検討した。また、術後4週間の瘤壁より蛋白を抽出しマトリックス分解酵素 (MMP)-2、9と転写因子nuclear factor κ B (NF κ B) 活性、c-jun N-terminal kinase (JNK)、腫瘍壊死因子 (TNF α)、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP 1) を測定した。瘤壁の免疫蛍光染色を行いAng II、CD68 陽性細胞の測定を行った。

結 果

Ang II ワクチン投与により、抗Ang II 抗体価の上昇が確認された。超音波分析により、A 群では、血圧低下効果とは無関係に、C群、K群と比較して大動脈瘤径の拡大を有意に阻害することが示された。術後4週での瘤壁内のAng II 濃度の増加は、Ang II ワクチンによる治療によって有意に抑制された。Ang II ワクチンは、マクロファージの蓄積を抑制し、TNF- α およびJNK、NF k Bの発現を抑制した。さらにMMP-2およびMMP-9の活性化を抑制し、弾性線維の破壊を抑制した。

考 察

本研究ではAng II ワクチン投与によりAAA 進展抑制効果が認められた。その機序としてはAng II ワクチン投与により抗Ang II 抗体が産生され、瘤壁におけるAng II の作用を減弱させることでJNK、NF k B 発現を抑制し、TNF- α 、MMP-2およびMMP-9の活性化を抑制する抗炎症作用によるものと示唆された。

結 論

Ang II ワクチン療法は、抗体を誘導し、抗炎症効果によるAAA進行の抑制をした。Ang II ワクチンは、AAA患者を治療するための選択肢となる可能性が示された。