

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野
氏 名	佐々木 直人
研究テーマ	制御性 T 細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明と制御性 T 細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究背景・目的】

近年ますます増加している動脈硬化性疾患の発症機序を解明し、有効な治療法や予防法を開発することが切に望まれている。動脈硬化症は、血管内皮細胞障害から始まる慢性炎症性疾患であるという考えが一般的となってきた。動脈硬化病変には何らかの特異的抗原や因子が存在し、それがマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞によってヘルパー T 細胞に抗原提示されて、T 細胞の活性化が起こり、病態を進行させていると考えられる。しかし、炎症に対して直接的に介入することによる治療は未だ臨床の現場では行われていない。T 細胞の中には、炎症を負に制御するような制御性 T 細胞 / Regulatory T cell (Treg) が存在し、自己免疫疾患をはじめとする様々な慢性炎症性疾患において病的な免疫応答を抑制することが明らかになったが、動脈硬化症においてもこの細胞集団が病変形成に抑制的に働くことが示唆されている。本研究は、Treg が動脈硬化抑制に関与することの直接的な証明を示し、分子レベルでの抑制機序について詳細に検討することを目的とする。さらに、Treg をターゲットとした、炎症・免疫反応を制御することによる新規の動脈硬化治療法・予防法を見出すことを目的とする。

【研究手法・成果】**(1) 制御性 T 細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明**

薬剤投与により Foxp3⁺ Treg を特異的に減少させることのできる動脈硬化モデルマウスを作製し、動脈硬化症の進展における内在性 Foxp3⁺ Treg の役割および分子レベルでの抑制機序について検討を行った。Treg の減少により、動脈硬化病変部の膠原繊維の減少と T 細胞の浸潤の増加を認めたと、病変のサイズには変化を認めなかった。Treg の減少した動脈硬化マウスでは、ヘルパー T 細胞の免疫応答の増強および血液中の LDL コレステロール値の有意な低下を認め、T 細胞の活性化による動脈硬化促進作用に対して、血液中コレステロールの減少が動脈硬化抑制的に作用したのではないかと推測される。樹状細胞などの免疫細胞は脂質代謝に関わるという報告があるが、Treg に関しても脂質代謝に影響を与えることが明らかとなり、その機序について今後さらなる検討が必要である。

近年の基礎研究により、大動脈瘤は動脈硬化性疾患と共通した慢性炎症が、その病態悪化において重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。アンジオテンシン II 誘導性のマウス大動脈瘤モデルを用いて、IL-2/IL-2 抗体の複合体の投与による Foxp3⁺ Treg の増加が大動脈瘤形成に与える影響について検討を行った。Treg の増加により、著明に大動脈瘤の発症率およびその破裂による死亡率は低下し、Treg は大動脈瘤形成抑制的に働くことが示唆された。

(2) 制御性 T 細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

動脈硬化モデルマウスに UVB (ultraviolet B) の波長の紫外線照射を行うことにより、Foxp3⁺ Treg の誘導、ヘルパー T 細胞の免疫応答の抑制とともに有意な動脈硬化形成の抑制を認めた。Treg が減少した動脈硬化モデルマウスでは、UVB 照射による動脈硬化抑制効果は打ち消され、その抑制機序として Treg の誘導が必須であることが示唆された。UVB は皮膚の Langerin 陽性樹状細胞を活性化することにより、Treg の誘導を促すことが報告されている。我々は、薬剤投与により皮膚 Langerin 陽性樹状細胞を特異的に除去できる易動脈硬化マウスを作製し、解析を行った。Langerin 陽性樹状細胞を除去したマウスでは、UVB 照射による Treg の増加および動脈硬化抑制効果は認めず、皮膚 Langerin 陽性樹状細胞は Treg の誘導および動脈硬化抑制に必須であることが示された。適量の UVB 照射は、皮膚から全身の免疫調節に働き、動脈硬化予防的に作用した。我々はマウスを用いた基礎研究を行い、皮膚からの動脈硬化予防という独創性のある予防法・治療法の可能性を示すことができたが、実際にヒトにおいても同様の効果を認めるかどうかを慎重に検討し、臨床応用に結びつけたいと考えている。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年7月18-19日	第45回日本動脈硬化学会総会 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、笠原 和之、北 智之、佐々木 義浩、淀井 景子、平田 健一 Activation of skin dendritic cells controls atherogenesis in mice
2	2013年7月18-19日	第45回日本動脈硬化学会総会 笠原 和之、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、佐々木 義浩、淀井 景子、平田 健一 The balance between regulatory T cells and effector T cells is important for the control of atherosclerosis
3	2013年7月18-19日	第45回日本動脈硬化学会総会 淀井 景子、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、笠原 和之、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、平田 健一 The effects in vivo expansion of regulatory T cells on abdominal aortic aneurysm in the angiotensin II-induced murine model
4	2013年7月18-19日	第45回日本動脈硬化学会総会 佐々木 義浩、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、笠原 和之、淀井 景子、平田 健一 Regression of atherosclerosis with anti-CD3 antibody via modulating the ratio of effector and regulatory T cells in mice
5	2013年3月15-17日	第77回日本循環器学会総会・学術集会 笠原 和之、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、淀井 景子、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、平田 健一 A novel mouse model to deplete regulatory T cells uncovers their role in atherogenesis under hypercholesterolemia
6	2013年3月15-17日	第77回日本循環器学会総会・学術集会 笠原 和之、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、淀井 景子、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、平田 健一 A novel combination therapy with anti-CD3 antibody and IL-2 complexes against atherosclerosis targeting effector T cells and regulatory T cells
7	2013年3月15-17日	第77回日本循環器学会総会・学術集会 淀井 景子、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、笠原 和之、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、平田 健一 In vivo expansion of regulatory T cells attenuates aortic aneurysm formation in angiotensin II-infused apolipoprotein E-deficient mice
8	2012年12月5-7日	第41回日本免疫学会学術集会 <u>佐々木 直人</u> Anti-atherogenic role of ultraviolet radiation-induced regulatory T cells in a mouse model of atherosclerosis
9	2012年11月23-24日	第34回心筋生検研究会(招待講演) <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、平田 健一 動脈硬化性疾患予防・治療のための抗炎症戦略 -制御性 T 細胞誘導を介する抗動脈硬化免疫療法の試み-

10	2012年11月3-7日	第85回米国心臓学会議 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、笠原 和之、中島 健爾、北 智之、佐々木 義浩、淀井 景子、武田 匡史、平田 健一 Activation of regulatory T cells by ultraviolet irradiation controls atherogenesis in mice
11	2012年3月26-29日	XVI International Symposium on Atherosclerosis (ISA2012) (Young Investigator Oral Finalist) <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、中島 健爾、北 智之、笠原 和之、武田 匡史、平田 健一 A novel ultraviolet-based phototherapy against atherosclerosis targeting regulatory T cells and skin dendritic cells
12	2012年3月16-18日	第76回日本循環器学会総会・学術集会 (Young Investigator's Award 優秀賞受賞) <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、平田 健一 A novel ultraviolet-based phototherapy against atherosclerosis targeting regulatory T cells and skin dendritic cells
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2013年11月16-20日	第86回米国心臓学会議 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、笠原 和之、北 智之、佐々木 義浩、淀井 景子、平田 健一 Activation of skin dendritic cells controls atherogenesis in mice
2	2013年11月16-20日	第86回米国心臓学会議 笠原 和之、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、佐々木 義浩、淀井 景子、平田 健一 A novel combination therapy with anti-CD3 antibody and IL-2 complexes against atherosclerosis targeting effector T cells and regulatory T cells
3	2013年11月16-20日	第86回米国心臓学会議 淀井 景子、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、北 智之、笠原 和之、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、平田 健一 In vivo expansion of regulatory T cells attenuates aortic aneurysm formation in angiotensin II-infused apolipoprotein E-deficient mice