

成果報告書〈概要〉

施設・所属：ハーバード大学ブリガムアンドウィメンズ病院 氏名：香月俊輔

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。（図表・写真などの貼付を含む、日本語）

【題名】

静脈グラフト病変進展における PCSK9 によるマクロファージ形質制御

【目的】

末梢動脈疾患患者は全世界で2億人以上と報告されている。重症虚血肢に頻用される静脈グラフトの1年以内の閉塞あるいは狭窄率は40～50%にもものぼる。静脈グラフト不全に対する有効な薬物治療は存在せず、侵襲的かつ高額な再灌流療法の適応となり、最重症例では下肢切断に至ることから新規治療法の研究開発は急務である。近年PCSK9による向炎症作用の報告が続々となされている。PCSK9が、LDL受容体非依存性の、未知の標的膜蛋白分解を介したマクロファージの形質制御により、静脈グラフト病変の進展を促進するかマウス静脈グラフトモデルを用いて検討した。

【方法】

静脈グラフトのマウスモデルとしてカフ法を用いてドナーマウスの下大静脈をレシピエントマウスの右内頸動脈に挿入した。血清PCSK9濃度を上昇させるためにPCSK9の gain-of-function form (D377Y) のプラスミドをパッケージングしたアデノ随伴ウイルス (AAV-PCSK9) を経静脈投与した。LDL受容体非依存性の経路探索のためドナー、レシピエント共にLDL受容体欠損マウスを用いた。高脂肪食負荷LDL受容体欠損マウスにおいてAAV-PCSK9は血清コレステロール、トリグリセリド濃度に影響しなかった。

【結果】

AAV-PCSK9による血清PCSK9の上昇はLDL受容体欠損マウスにおける静脈グラフト病変を進展させた。AAV-PCSK9投与群の静脈グラフト病変ではマクロファージの浸潤、菲薄化したコラーゲンが増加しており、グラフト病変の“不安定化”が誘導されていた。AAV-PCSK9投与群の腹腔内マクロファージでは炎症性因子のmRNAレベルでの増加を認め、静脈グラフト病変の進展にPCSK9によるLDL受容体非依存性のマクロファージの活性化が関与している可能性が示唆された。

【結論・今後の課題】

血中 PCSK9 の上昇は LDL 受容体非依存性に静脈グラフト病変を増悪させる。本知見は PCSK9 が、未だ有効な薬物治療の存在しない静脈グラフト不全の新規治療標的となる可能性を示唆している。本研究を基盤として今後 PCSK9 の炎症に関連する未知の標的膜蛋白を同定し、同蛋白を特異的かつ効率的に抑制する新たな治療戦略の開発が待たれる。

* 申請時のテーマは、“動脈硬化巣における poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) によるマクロファージ極性制御”であった。しかしながら留学後から開始した“静脈グラフト病変進展における PCSK9 によるマクロファージ形質制御”が想定外に展開した。申請時のテーマに関しては PARP9、14 を効率的にノックダウンする siRNA 配列の validation が終了し、現在脂質ナノ粒子への封入の段階にある。