

## 成果報告書<概要>

施設・所属: Washington University School of Medicine in St. Louis

氏名: 馬場 理

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)

白血球、特に単球やマクロファージは動脈硬化において重要な役割を果たすことが知られている。このため、こういった白血球の動脈硬化巣における動態を非侵襲的に人において評価することができれば、動脈硬化性疾患の病態や治療に対する反応性の評価、また新規の病態機序の解明に役立つと思われる。しかしながら、臨床現場においてこのような情報を得るための手法は乏しい。そういった中で、特定の分子を放射性同位体によって標識することによって、特定の生体活動を検出できるといった観点で、Positron Emission Tomography (PET)が現在、注目を集めている。ケモカインは細胞遊走を促すサイトカインの一種であり、動脈硬化を含めた様々な疾患において重要な役割を果たすことが知られている。我々の共同研究者である Dr. Liu はその受容体である種々のケモカイン受容体に特異的な PETトレーサーを開発しており、これらのトレーサーは動脈硬化巣に集積することが判明している。しかしながら、これらの集積が動脈硬化のどのような病態を反映しているのかはいまだに判明していない。このため、我々はこれらのケモカイン受容体特異的な PETトレーサー、特に動脈硬化に関連のある種々のケモカイン受容体と結合する vMIP-II というペプチドをベースにしたトレーサー ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-vMIP-II)の動脈硬化巣における集積の生物学的意義について検証を行っている。

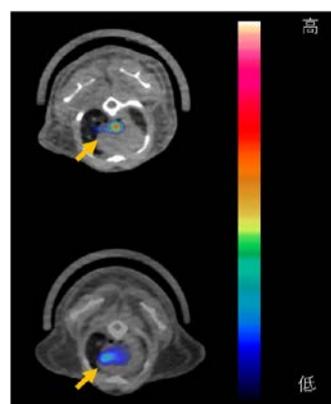
まず初めに、我々は動脈硬化退縮マウスモデルを用いて、動脈硬化に関連する種々のパラメーターを vMIP-II トレーサーの動脈硬化巣への集積と比較した。結果、PET シグナルは動脈硬化巣のサイズなどとは関連せずに、動脈硬化巣に取り込まれる単球量と相関することが判明した。また、蛍光標識をおこなった vMIP-II ペプチドを用いて、生体内での vMIP-II トレーサーの分布について検証したところ、このトレーサーは末梢血中の白血球の中では主に、単球および好中球に結合すること、また、動脈硬化巣においては主に血管内皮細胞に集積することが判明した。我々は、当初、トレーサーの結合した白血球が動脈硬化巣に集積し、それが PETシグナルとして検出されている可能性を考えた。しかしながら、末梢血中の単球及び好中球の除去後に vMIP-II トレーサーを投与しても、PET シグナルには大きな変化は認められなかった。このため、特定のケモカイン受容体を介した、動脈硬化巣中の血管内皮細胞への vMIP-II トレーサーの直接の集積が動脈硬化巣中の PET シグナルの大きな要因であると考えられた。

血管内皮細胞において高い発現が認められるケモカイン受容体として CXCR4 が良く知られている。そこで、動脈硬化モデルマウスにおいて CXCR4 の発現分布について検証を行った。動脈硬化巣においては血管内皮細胞だけでなく、平滑筋細胞およびマクロファージにも発現が認められた。しかしながら、動脈硬化巣表面に近い部位に存在する細胞においてのみ発現が認められた。胸部大動脈における発現分布を確認したところ、CXCR4 は主に動脈硬化巣上の血管内皮細胞においてのみ高いレベルで発現していることが確認できた。また、CXCR4 阻害剤を投与の上、vMIP-II トレーサーの集積を解析したところ、およそ 50%の減少を認めた。このために、血管内皮細胞上の CXCR4 が vMIP-II トレーサーの動脈硬化巣における主な標的分子であると考えられた。しかしながら、血管内皮細胞上の他のケモカイン受容体もまた、vMIP-II トレーサーの標的である可能性もあり、これらについて今後検討していきたい。特に CXCR7 もまた、血管内皮細胞において高いレベルで発現していることが知られており、また、vMIP-II ペプチドと結合することが知られていることから、vMIP-II トレーサーの別の標的候補の一つである。

いずれにせよ、現在のところ、ヒトにおいて動脈硬化巣における白血球の取り込みを評価する方法は存在せず、臨床的にも、また、ヒトにおいて動脈硬化性疾患の病態機序解明のためにもこの vMIP-II トレーサーは画期的な PETトレーサーとなる可能性がある。

コントロール群

動脈硬化退縮モデル群



動脈硬化退縮モデルにおけるvMIP-IIトレーサーを用いたPETシグナル