

論文の内容の要旨

1 目的

I κ BNS は別名 I κ B- δ や Nfkbid (nuclear factor of κ light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, delta) として知られ, nuclear factor- κ B (NF- κ B) の活性化を阻害することにより, インターロイキン 6 (IL-6) の産生を抑制している。IL-6 は末梢動脈疾患の進行を示すバイオマーカーであり, 冠動脈疾患や心臓突然死の強力な予測因子である。本研究は, マウスにおけるカフ傷害モデルを用いて, I κ BNS の欠損が血管傷害後の動脈における IL-6 産生および新生内膜肥厚に及ぼす影響について検討することを目的とした。

2 対象ならびに方法

I κ BNS 欠損マウス (I κ BNS^{-/-}, C57BL/6 由来) と野生型マウス (I κ BNS^{+/+}) を用いて, カフ傷害 2 週間後の新生内膜肥厚について比較検討した。またマウスの大動脈より血管平滑筋細胞を採取し, IL-6 刺激に対する細胞遊走能試験を行った。さらに抗マウス IL-6 受容体抗体 (MR16-1) を用いて, I κ BNS 欠損マウスにおけるカフ傷害後の新生内膜肥厚の抑制効果を確認した。

3 成績

I κ BNS 欠損マウスは野生型マウスと比較して, 内膜面積が 1.9 倍 [$8,066 \pm 1,141 \mu\text{m}^2$ ($n = 10$) vs. $4,267 \pm 1,095 \mu\text{m}^2$ ($n = 10$); $P = 0.027$], 内膜/中膜面積比が 2.0 倍増加した (0.72 ± 0.13 vs. 0.36 ± 0.09 ; $P = 0.032$)。免疫組織染色では, 新生内膜において平滑筋細胞の増殖を認めた。I κ BNS 欠損マウスの傷害血管では, Toll-like receptor 4 (TLR4) タンパクおよび mRNA 発現が亢進し, カフ傷害 7 日目の新生内膜における NF- κ B 活性は, 野生型マウスと比べて 5.1 倍高かった ($P = 0.008$)。IL-6 mRNA の発現レベルは, カフ傷害 3 日目の I κ BNS 欠損マウスの傷害血管において, 1.8 倍増加していた ($P = 0.002$)。I κ BNS 欠損マウスの大動脈から採取した血管平滑筋細胞は, 野生型のものと比較して IL-6 刺激に対する細胞遊走能が亢進しており, またこの細胞遊走は抗 IL-6 受容体抗体である MR16-1 により阻害された。さらに, MR16-1 の腹腔内投与により, I κ BNS 欠損マウスにおけるカフ傷害後の新生内膜肥厚が抑制された。このことから, IL-6 が I κ BNS 欠損マウスにおける新生内膜肥厚に重要な役割を果たしていることが示された。

4 考察

I κ BNS 欠損マウスでは, 傷害血管において TLR4 発現および NF- κ B 活性化の亢進, IL-6 の産生増加が認められ, TLR4/NF- κ B シグナル伝達系が新生内膜形成において重要な役割を果たしていることが示された。IL-6 は循環器疾患の炎症性バイオマーカーとして知られている。例えば血中 IL-6 濃度の上昇は末梢動脈疾患患者の狭窄度と強い相関関係があり, さらに冠動脈ステント留置後の再狭窄と関係しており, 動脈閉塞性疾患の進行に関わる重要な炎症性メディエーターと言える。I κ BNS 欠損マウスにおいて, IL-6 が新生内膜肥厚を引き起こす機序を解明するため, マウスの血管平滑筋細胞を用いて *in vitro* の試験を行った。

IL-6 は血管平滑筋細胞の遊走を引き起こし、さらに I κ BNS 欠損マウスの血管平滑筋細胞の IL-6 に対する遊走能は、野生型マウスの血管平滑筋細胞よりも有意に亢進していた。また MR16-1 を用いると、平滑筋細胞の遊走が両群ともに抑制された。*in vivo* の試験では、I κ BNS 欠損マウスに MR16-1 を投与すると、カフ傷害後の新生内膜肥厚が抑制された。過去の報告から、血管傷害はインターロイキン 1 や血小板由来増殖因子 (PDGF) などの炎症性メディエーターを増加させ、これらのメディエーターは血管平滑筋細胞において IL-6 産生を誘導することが知られている。また IL-6 が内因性の PDGF を増加させ、血管平滑筋細胞の増殖を引き起こすことも知られている。以上の結果より I κ BNS 欠損マウスにおけるカフ傷害後の新生内膜肥厚の機序として、TLR4/NF- κ B シグナル活性化による IL-6 産生増加が、平滑筋細胞の遊走能・増殖能の亢進に関与している可能性が示唆された。

5 結論

I κ BNS は、血管傷害後の TLR4 発現、NF- κ B 活性化および IL-6 産生を抑制し、血管傷害による炎症性の新生内膜肥厚を抑制する働きがあることが判明した。