

ヒト C 反応性蛋白は心血管疾患における血栓形成に影響を与えるか？ 遺伝子改変ウサギを用いた動脈硬化性血栓形成の検討

○松田俊太郎¹、山下篤¹、北嶋修司²、小池智也³、範江林³、浅田祐士郎¹

1. 宮崎大学医学部病理学講座構造機能病態学分野
2. 佐賀大学総合分析実験センター・生物資源開発部門
3. 山梨大学大学院医学工学総合研究部分子病理学講座

背景: C 反応性蛋白(CRP)は炎症のマーカーとして日常臨床で利用されている。動脈硬化性疾患では血管の炎症を反映して CRP が微量ながら上昇することから、高感度 CRP 測定が行われ、多くの臨床研究により CRP 高値が動脈硬化性疾患の発症の予測因子として有用であることが報告されている。しかし CRP は単に動脈硬化性疾患のマーカーであるのか、あるいは直接発症に関与するののかについては明らかにされていない。

心血管イベントの多くは、動脈硬化巣の破綻に伴う血栓性閉塞により発症するが、血栓形成における CRP の作用については不明である。これまでにヒト CRP 遺伝子改変 (Tg) マウスを用いた研究結果がいくつか報告されているが、一致した見解は得られていない。その理由として、マウスでは炎症状態でも CRP は急性相反応蛋白として機能しないことなどが一因と考えられる。一方、ウサギの CRP はヒト CRP と類似の構造と機能を有しており、CRP の研究にはより適していると考えられる。

目的: Tg ウサギを用いて、ヒト CRP が動脈硬化性血栓の形成に関与するか否かを検討する。

方法: ヒト CRP-Tg ウサギ (血中 CRP 濃度: 平均 46mg/L) と同腹の non-Tg ウサギを用いて、大腿動脈のバルーン傷害血栓モデルにより、動脈硬化巣上に形成される血栓の解析をおこなった。またウサギ培養血管平滑筋細胞を用いて、CRP による凝固能への作用を検討した。

結果: ①Tg ウサギでは non-Tg ウサギと比較して、動脈硬化巣上に形成される血栓サイズが 2.5 倍に、血栓内のフィブリン陽性率は 1.5 倍に増加していた。②血管壁では、Tg ウサギの動脈硬化性病変にはヒト CRP の沈着が著明であったが、動脈硬化巣のサイズならびにマクロファージ・平滑筋細胞の占める割合には Tg、non-Tg ウサギ間で有意差を認めなかった。③一方、Tg ウサギ動脈硬化巣での組織因子 (TF) の陽性面積は有意に増加し、TF mRNA 発現および活性も Tg ウサギで増大していた。④血液凝固活性、全血凝固分析、血小板凝集能分析およびフローチャンバーを用いた血栓形成能のいずれにおいても Tg、non-Tg ウサギ間で有意差を認めなかった。①-④の結果は、普通食およびコレステロール食飼育のウサギにおいて同様の結果であった。⑤ウサギ培養平滑筋細胞を用いた検討では、Tg ウサギ血漿由来の高濃度 CRP により平滑筋細胞の TF mRNA 発現および活性の増大が確認された。

結論: ヒト CRP-Tg ウサギにおいて、高濃度 CRP は動脈硬化巣平滑筋細胞の TF 発現

を亢進し、血栓形成を促進することが示唆された。一方、今回使用した Tg ウサギのヒト CRP 濃度は、臨床的に心血管イベント高リスク患者の濃度より高いことから、更なる検討が必要であると考えられた。