

## トリプトファン代謝を介した動脈硬化巣の炎症および血栓性の制御

山下 篤

宮崎大学医学部 病理学講座 構造機能病態学分野

### 【研究の背景】

心筋梗塞は冠動脈の動脈硬化巣(plaques)の破綻にともなう血栓形成により発症する動脈血栓症で、再発予防に抗血小板薬の単剤もしくは 2 剤併用療法がなされている。しかしながら、強い抗血小板作用のため出血性合併症が問題となっており、出血性合併症の少ない予防薬の開発が期待されている。一方、plaques 破綻が必ずしも血栓症の発症につながるわけではなく、plaques 破綻後に血栓が大きく成長することが重要と考えられる。

申請者らはplaques の血栓性に注目し、動脈血栓症の発症においてplaques 破綻や tissue factor (TF、血液凝固の開始因子) の発現の程度が重要であることを明らかにしてきた。またplaques の血栓性とその代謝を研究する過程でトリプトファン代謝産物が活性化マクロファージで増加することや<sup>1)</sup>、家兎肺障害モデルを用いてトリプトファン代謝産物が抗炎症性マクロファージへの誘導を促し、出血の吸収や創傷治癒を促進させることを報告してきた<sup>2)</sup>。このことより、トリプトファン代謝制御によってplaques への抗炎症作用が期待されるが、トリプトファン代謝とplaques の血栓性との関連は明らかではない。

### 【目的】

本研究では、効果的で出血性合併症の少ない動脈血栓症予防薬の開発を目指して、動脈硬化血管におけるトリプトファン代謝やその代謝制御による抗血栓作用を明らかにすることを目的とする。

### 【方 法】

1. 虚血性心疾患症例 (n=35) と非虚血性心疾患(胸痛症候群、n=27) の血清中トリプトファン、および中間代謝産物であるキヌレニン濃度を測定した。
2. 動脈硬化性疾患で摘出された大動脈標本を用いて、トリプトファン代謝酵素と代謝産物の発現を検討した。
3. ヒト冠動脈アテレクトミー標本を用いて、不安定狭心症(n=20)、安定狭心症ト(n=20)におけるトリプトファン代謝律速酵素(indoleamin 2,3-dioxygenase 1、IDO-1、トリプトファンをキヌレニンに代謝) の発現や分布を免疫組織化学で検討した。
4. 培養マクロファージ(THP-1) をinterferon (INF)- $\gamma$ とtumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ で刺激しトリプトファン代謝、血栓性因子の関連を検討した。

### 【結 果】

1. 虚血性心疾患症例の血清キヌレニン濃度や血清トリプトファン濃度は非虚血性心疾患症例と比較して増加しており、トリプトファン代謝キヌレニン経路の変動が示唆された。
2. 血管壁の遺伝子発現に関して、トリプトファン代謝キヌレニン経路の酵素であるIDO-1、kynurenine 3-monooxygenase、kynureinase、3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase の mRNA は動脈硬化早期病変と比して進行病変で増加していた。トリプトファン濃度は 2 群間に差を認めなかつたが、キヌレニン濃度は進行病変で増加していた。
3. 冠動脈plaquesにおいて IDO-1 は主として一部のマクロファージに発現しており、TF の発現と共に局在していた。IDO-1

の発現は不安定狭心症のplaquesで増加しており、マクロファージと正の相関を示した。

4. INF- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ はTHP-1マクロファージのIDO-1発現を促し、培養上清のキヌレニン/トリプトファン比、TFのmRNAや蛋白発現、TF活性を増加させた。Epacadostat(IDO-1阻害剤)はキヌレニン/トリプトファン比を低下させ、INF- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ によるTF発現や活性を抑制した。一方、tissue factor pathway inhibitorの発現には影響を与えたなかった。

### 【考 察】

進行性の動脈硬化血管ではトリプトファン代謝経路の一つであるキヌレニン経路が亢進、その律速酵素であるIDO-1は活性化マクロファージにおけるTFの発現を介してplaquesの血栓性に関与していると考えられた。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

キヌレニン経路の阻害によりplaquesの血栓性が抑制されることが示唆され、出血性合併症の少ない抗血栓薬の開発につながることが予想される。

### 【参考・引用文献】

1. Yamashita A, et al. Increased metabolite levels of glycolysis and pentose phosphate pathway in rabbit atherosclerotic arteries and hypoxic macrophage. PLoS One. 2014;9:e86426.
2. Nakada H, et al. A synthetic tryptophan metabolite reduces hemorrhagic area and inflammation after pulmonary radiofrequency ablation in rabbit nonneoplastic lungs. Jpn J Radiol. 2014;32:145-54.