

## (女性医師研究者研究成果報告)動脈硬化進展と心腎連関におけるCD4 T細胞の役割

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-12-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 加代子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00033042">http://hdl.handle.net/10470/00033042</a>

動脈硬化進展と心腎連関における CD4 T 細胞の役割

佐藤 加代子

東京女子医科大学循環器内科学 講師

## 略歴

- 1988年3月 東京女子医科大学 医学部卒業  
1988年5月 東京女子医科大学 循環器内科 入職  
1996年4月 東京女子医科大学 循環器内科 助教  
1996年9月 東京医科歯科大学歯学部細胞機能制御学講座 国内留学  
2002年4月 Postdoctoral Fellow, Department of Medicine, Mayo Clinic  
2004年1月 Postdoctoral Senior Fellow, Lowance Center for Human Immunology, Emory University School of Medicine  
2008年4月 東京女子医科大学 循環器内科 准講師  
2014年4月 東京女子医科大学 循環器内科 講師  
2014年10月 東京女子医科大学 医療連携・入退院支援部 運営副部長（兼任）  
2017年2月 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会（食品衛生部科会 新開発食品調査部会 新開発食品評価調査会）委員（兼務）  
2017年10月 日本学術会議 臨床医学 第24期連携会員（兼務）

## 研究報告

### 【目的】

動脈硬化進展や心血管疾患予後規定因子である腎障害(心腎連関)における T 細胞の役割を検討する。

### 【方法】

動脈硬化進展や心腎連関における T 細胞の役割を検討するため、実験動物中央施設分室で系統維持している 18 週齢動脈硬化モデルマウス ApoE ノックアウトマウス (ApoE<sup>-/-</sup>)、IL17/ApoE ダブルノックアウトマウス (IL17<sup>-/-</sup>ApoE<sup>-/-</sup>) に高脂肪食 (HFD) を 8W 与え、以下の検討を行った。①Vital・血液生化学・尿検査、②大動脈の動脈硬化進展の程度や炎症細胞浸潤の免疫染色による検討、③脾臓より単離した T 細胞形質のフローサイトメトリーによる検討、④腎糸球体組織障害の免疫染色による検討、④腎糸球体足細胞への IFN $\gamma$  および IL17 の影響、⑤腎糸球体スリット膜構成蛋白であるネフリン、ポドシン、ネフリン蛋白リン酸化の Western blot、免疫染色での検討、⑥腎糸球体足細胞の電子顕微鏡による検討（東京女子医科大学動物実験倫理委員会承認済）。

### 【結果】

18 週齢 ApoE<sup>-/-</sup> に高脂肪食を与えると、①動脈硬化粥腫進展および CD4 T 細胞浸潤の増加を認め、②

脾臓より末梢単核球を単離し CD4 T 細胞フェノタイプを検討した結果では、ApoE<sup>-/-</sup>HFD 群で CD69 陽性の活性化した IFN $\gamma$ <sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞 (Th1)、IL17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞 (Th17) の増加を認めたが、IL17<sup>-/-</sup>ApoE<sup>-/-</sup>では抑制されていた。大動脈粥腫および腎臓組織において ApoE<sup>-/-</sup>HFD 群では多くの Th1、Th17 が浸潤していたが、IL17<sup>-/-</sup>ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群では抑制されていた。さらに、ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群では動脈硬化進展に伴い尿中アルブミン尿が出現し、アルブミン尿量は Th1、Th17 増加に比例していたが、IL17<sup>-/-</sup>ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群では尿中アルブミン尿の増加は認められなかった。その機序として腎糸球体足細胞障害の関与が考えられ、ヒト培養足細胞に Th1 および Th17 より産生される IFN $\gamma$ 、IL17 を処理したところ、腎糸球体組織のスリット膜構成に重要であるネフリン蛋白リン酸化の減少を認めた。さらに ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群で糸球体組織を Western blot と免疫染色で解析した結果、ネフリン蛋白のリン酸化減少、電子顕微鏡で足細胞の形態異常と脱落が確認されたが、IL17<sup>-/-</sup>ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群ではこれらの障害は認められなかった。

### 【考察】

今回の研究により、動脈硬化進展には活性化した CD4 T 細胞、特に炎症性サイトカイン IFN $\gamma$  産生 Th1、IL17 産生 Th17 が深く関与していると考えられた。また、心血管イベント増加に関連する微量アルブミン尿は動脈硬化進展に伴い増加し、活性化 Th1、Th17 の増加や腎組織浸潤による腎糸球体スリット膜構成蛋白であるネフリン蛋白リン酸化低下による足細胞フットプロセス障害や足細胞脱落によることが明らかとなった。ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群で認められた動脈硬化進展や腎糸球体障害は IL17<sup>-/-</sup>ApoE<sup>-/-</sup> HFD 群で改善を認めたことより、IL17<sup>+</sup>Th17 は INF $\gamma$ <sup>+</sup>Th1 を制御している可能性も示唆された。

### 【結論】

IL17 および IL17 産生 Th17 細胞が動脈硬化進展と初期腎糸球体障害である微量アルブミン尿出現、すなわち心腎連関に非常に重要であることが明らかとなった。