

164 血管内皮抗原特異的免疫抑制療法は動脈硬化を抑制する

笠木 伸平

動脈硬化は血管内皮障害から始まる血管内皮の慢性炎症であるという考えが浸透しつつあり、何等かの血管内皮抗原が抗原特異的な T 細胞を活性化し炎症を持続させる機序が考えられている。しかし、血管内皮抗原に対する免疫寛容の破綻（免疫異常）がなぜ起こるのかや、免疫異常に対する治療介入は、動物実験レベルでも行われていない。免疫異常を沈静化させる免疫抑制療法は、抗原非特異的に免疫応答を抑制するため、免疫不全状態を誘導する。その結果、自己抗原以外の抗原（感染抗原や腫瘍抗原）に対する免疫応答が低下し感染症や腫瘍を来たしやすくなると考えられる。そこで、血管内皮抗原特異的な制御性 T 細胞のみを選択的に体内で誘導することで免疫不全を起こさずに動脈硬化の治癒や進展の予防できるのかどうかを検証した。

動脈硬化モデルマウス（LDLR-KO マウス）を用いて、血管内皮抗原である HSP65 で免疫することで動脈硬化が進展する実験系を確立した。その上で、動脈硬化が進展する過程で、B 細胞除去抗体（抗 CD20 抗体）に引き続き、HSP65 を投与したところ、動脈硬化の進行が抑制された。HSP65 単独あるいは抗 CD20 抗体に引き続き、別の抗原（OVA）を投与しても動脈硬化の進行の抑制効果が得られないことから、抗 CD20 抗体と HSP65 抗原の両方の投与が必須であると考えられた。加えて、抗 CD20 抗体と HSP65 併用療法により、HSP65 抗原特異的な免疫反応が抑制され、また、同時に HSP65 抗原特異的な CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞が誘導されていた。

血管内皮抗原特異的免疫抑制療法が動脈硬化を抑制する機序仮説

