

**【目的】** 突然発症する心筋梗塞を含む急性冠症候群（ACS）における致死率は高く、その予防は極めて重要である。プラークの不安定性をターゲットにした治療法の開発が望まれている。冠動脈粥腫切除術（directional coronary atherectomy : DCA）で得られる慢性冠症候群（安定狭心症）患者のプラークと急性冠症候群患者のプラークをシングルセル RNA シークエンス（scRNAseq）で比較し、それぞれの細胞集団における、ACS プラークの特徴を明確に捉えることを第一の目標にした。そして、ヒトのデータだけでは、その因果関係が証明できないため、動脈硬化モデルマウスを用いて、ACS 特異的に認められる細胞集団をターゲットにした治療介入を模索し、最終的には新たな治療法の開発へと結びつけることを目標としている。

**【方法】** 動脈硬化退縮モデル（LDL 受容体ノックアウトモデルに高脂肪高コレステロール食を負荷して動脈硬化を強く誘導した後に、普通食に戻すモデル）を用いて、プラークの安定化、退縮を評価した。抗 IL1B 抗体、CXCR2 阻害薬、抗 CD40LG を用いたプラークの安定化また退縮効果をこのマウスモデルを用いて判定した。早期短期間の治療を想定して、普通食に戻して、Day1、4、7 日目に high dose を投与し、4 週間後に動脈硬化を評価するプロトコールとした。

**【結果】** CXCL3<sup>+</sup>IL1B<sup>+</sup> inflammatory M $\phi$  の function をキャンセルするために抗 IL1B 抗体と CXCR2 阻害薬の 2 剤を同時に投与すると、動脈硬化の進展を食い止めることができる可能性を示すことができた。実際の冠動脈プラークから得たデータを基に仮説を組み立てているため、マウスでの研究の結果はそのままヒトのデータの解釈につながり、臨床的意義は大きい。炎症性マクロファージ誘導機構を明らかにする計画を進めていく。

ヒト冠動脈症候群で認めた炎症性マクロファージをターゲットした治療法開発

