

【目的】アテローム性動脈硬化症は致死性心血管疾患を引き起こす。アテローム性動脈硬化症の研究は臨床的ニーズのある研究である。高血圧症、糖尿病、脂質異常症はアテローム性動脈硬化症のリスク因子であり、それぞれ個別のアテローム性動脈硬化症への関わりについては多く研究されてきた。しかし、メタボリック症候群におけるアテローム性動脈硬化症の病態生理については、あまり報告がない。本研究は、メタボリック症候群におけるアテローム性動脈硬化症の発生機序について解明し、関わる血管内皮細胞受容体やリガンドを特定することで、アテローム性動脈硬化症の診断薬、治療薬を開発していくことを目的とした。

【方法】12週雄性アポEノックアウトマウスに12週間高脂肪食を負荷して、脂質異常症の病態を作製した。更に12週時から浸透圧ポンプを用いて、0.7 mg/kg/day アンジオテンシンIIの持続皮下投与を12週間行い、高血圧症の病態を作製した。また、18週時に80 mg/kg ストレプトゾトシンを腹腔内投与することで、2型糖尿病の病態を作製し、メタボリック症候群モデル (METS 群) とした。この他、コントロール (CTL 群)、アンジオテンシンII (ATII 群)、ストレプトゾトシン (STZ 群)、高脂肪食 (HFD 群) の単独投与モデルも作製し、その違いを評価した。主要評価項目はアテローム性動脈硬化症であり、摘出した大動脈をオイルレッドO染色して評価した。また大動脈の組織学的な評価も行った。その他の評価項目としては、体重、非観血的血圧、血糖値、血中脂質パラメーター、その他の肝機能や腎機能等の血液検査を行った。経胸壁心エコー検査で心機能も評価した。これらの評価項目がCTL群と比較して、疾患モデルにより異なるかどうかを評価した。

【結果】体重はHFD群とMETS群の2群で経時的に増加しており、高脂肪食の影響と考えられた。血圧はATII群での上昇はなかったが、METS群で上昇していた。血糖値はSTZ群を含めて、いずれの群でも有意差を認めず、ストレプトゾトシン80 mg/kgは血糖値を上昇させるには、今回のマウス群では低用量であった。血液検査ではHFD群のAST、ALT、LDHといった肝機能が上昇しており、脂肪肝が考えられた。METS群でも肝機能増悪を認めたが、有意な上昇ではなかった。脂質パラメーターではHFD群で有意差を認めなかった、METS群でLDL-C、HDL-Cが有意に増加した。主要評価項目である動脈硬化形成率の図を示した。仮説通り、METS群で高く、次に高いのはATII群であった。また、大動脈の組織学的評価では、特に細胞間接着分子1のメッセンジャーRNA発現量がMETS群で増加しており、今後のアテローム性動脈硬化症の診断薬、治療薬の開発に活用できる可能性が示唆された。

各群における動脈硬化形成率の違い

