

【目的】肥満は腹部大動脈瘤（AAA）の独立した危険因子である。メラノコルチン4型受容体（MC4R）は視床下部においてレプチンによる食欲抑制シグナルを仲介する。遺伝子の変異は、単一遺伝子変異に起因する肥満として最も高頻度である。本研究では、MC4Rと血管疾患の関連を主に基礎的手法により検討した。

【方法】MC4R欠損マウスとして、loxP配列にspanされた転写阻止（transcriptional blocking : TB）配列を *Mc4r* の ATG 部位の上流に挿入して *Mc4r* の発現を阻害するマウス（MC4R^{TB/TB}マウス）を用いた。AAAはangiotensin II（Ang II）を浸透圧ポンプで持続皮下投与にて誘導した。

【結果】MC4R^{TB/TB}マウスは野生型（MC4R^{+/+}）マウスと比較して肥満を呈し、Ang IIによるAAAが促進し、生存率も減少した。MC4R^{TB/TB}マウスは血中レプチン濃度が上昇しており、血管平滑筋細胞においてレプチンはPI3キナーゼを介してosteopontinの遺伝子発現を誘導した。MC4R^{TB/TB}マウスにosteopontinの受容体CD44に対する中和抗体を投与するとAng IIによるAAAが部分的に抑制された。一方、ApoE欠損マウスにおいて大動脈粥状硬化巣のマクロファージ（CD68陽性細胞）にはMC4R蛋白が発現していた。骨髄系細胞にCreを発現するLysozyme-M CreマウスとMC4R^{TB/TB}マウスの交配により骨髄系細胞特異的MC4R発現回復マウスを作製すると、同マウスにおいてAng IIによるAAAが抑制された。骨髄系細胞特異的MC4R発現回復マウス由来マクロファージはMC4Rの内因性リガンド α -MSHによる細胞内cAMPの産生が認められ、 α -MSHの前処置によりLPSによるプロテインキナーゼAおよびNF- κ Bの活性化が減弱した。 α -MSHの慢性投与により、骨髄系細胞特異的MC4R発現回復マウスにおいてはAng IIによるAAAが抑制されたが、MC4R^{TB/TB}マウスでは抑制が認められなかった。2型糖尿病患者由来の培養単球において、MC4R遺伝子発現量と血漿 α -MSH濃度には有意な負の相関が認められた。

MC4R^{TB/TB}マウスと野生型（MC4R^{+/+}）マウスにおけるAng II誘導性AAAの発現と生存率

