

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症モデル動物に対する中鎖脂肪酸療法の効果について

研究分担者 裏出良博 大阪バイオサイエンス研究所 第二研究部 部長
研究協力者 鈴木 朗 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科 特任研究員

研究要旨

これまで中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyopathy, TGCV)のモデル動物である Adipose triglyceride lipase (ATGL)ノックアウトマウス(以下 ATGL-KO マウス)において、食用中鎖脂肪酸 (Medium chain triglyceride, MCT ; カプリル酸 C8:0 とカプリン酸 C10:0 の混合トリグリセリド)オイルを用いた食餌療法の効果を検討・報告してきた。本年度はトリカプリン(C10)の薬理・薬効試験を開始するに先立ち、モデルマウスにおける予備試験を行った。トリカプリン含有飼料を与えた場合は、食用 MCT オイルを与えた ATGL-KO マウスに比べて寿命が延長した。この結果より、食用 MCT オイルよりもトリカプリンの方が薬効が高いことが推察された。

A．研究の目的

我々は中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)のモデル動物である ATGL-KO マウスにおいて、食用中鎖脂肪酸(MCT)オイルを用いた食餌療法の効果を検討・報告してきた。研究班の in vitro における研究において、食用 MCT オイルを構成する脂肪酸の中で、カプリル酸(C8)よりカプリン酸(C10)の方がより効果大きいことが見出されたため、カプリン酸を対象としたマウス予備試験を行った。ATGL-KO マウスは心筋細胞内への著しい脂肪蓄積のため、若年で死亡するが、食用 MCT オイル含有飼料を与えることで寿命が延長することがわかっている。今回はカプリン酸含有飼料での寿命への効果を検討した。

B．研究方法

まず、各種濃度(2%, 4%, 8%)のカプリン酸含有飼料を作成し、野生型マウスにおいて摂餌量と体重を指標として、マウスの摂餌に障害とならない飼料中カプリン酸の濃度を検討した。次に、カプリン酸トリグリセリド(トリカプリン)を合成した。ATGL-KO マウスに対しトリカプリン含有飼料(5%)を与え、その寿命を観察した。

(倫理面への配慮)

動物実験は大阪大学、大阪バイオサイエンス研究所の審査委員会の許可を得、規程に従って実施した。実験においては動物の苦痛ができるだけ少なくなるような方法、手技に配慮し、最小限の動物数に対して行った。

C．研究結果

野生型マウスにおいて、2%と4%カプリン酸含有飼料は良好に摂餌し体重も順調に増加した。しかし8%カプリン酸含有飼料の場合、摂餌量はたいへん少なく、これに伴い体重も減少した。この結果よりカプリン酸含有飼料の濃度は4~8%が適当であることが判明した。

次に ATGL-KO マウスに対し5%トリカプリン含有飼料を与えたところ、食用 MCT オイル飼料を与えた場合の寿命、84~93 日に比し、92~114 日へと延長した。

D．考察

高濃度のカプリン酸含有飼料ではマウス摂餌量が低下するが、これはカプリン酸の刺激味によるものと推測される。ヒトにおいて高濃度カプリン酸を経口にて摂取する場合は、カプセル化等を検討する必要があると考える。

トリカプリン含有飼料を与えた ATGL-KO マ

ウスの寿命が、食用 MCT オイル飼料を与えた場合に比べて延長したことは、食用 MCT オイルよりトリカプリンの方が薬効が高いことを示唆するもの考える。今後はマウスの n 数を増やして再度確認するとともに、研究班では、すでにマウスによる [123I]-BMIPP-SPECT 法を開発しているので、トリカプリンの体内動態を検討するなどして、動物を使用してトリカプリンの薬効をさらに詳細に検討したい。また、動物を使ったトリカプリンの毒性試験を実施し、医薬品開発のための基礎データを得る予定である。

E．結論

ATGL-KO マウスの寿命延長効果において、食用 MCT オイルよりトリカプリンの方が寿命の延長効果が高かった。TGCV に対するトリカプリンの有用性を示唆するものとする。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし