

ATGL 欠損マウスを用いた血管障害カフモデルの研究

研究分担者 山田壮亮 産業医科大学第二病理学 講師

研究要旨

ATGL 欠損による脂質代謝異常が動脈硬化を促進させるメカニズムを解明するために、ATGL 欠損マウスを用いて、血管障害モデルの一つであるカフモデルを施行した。ATGL 欠損による脂質（特に中性脂肪）代謝異常は、当モデルにおける外膜側よりの刺激を誘発している可能性が示唆された。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)は、中性脂肪が心筋細胞や冠状動脈、骨格筋などに蓄積し、重症心不全や冠動脈求心性狭窄、ミオパチー等を惹き起こす疾患である。現在までのところ、TGCV の原因遺伝子として、*adipose triglyceride lipase (ATGL)*が報告されている。ATGL knockout mouse、ヘテロ(ATGL^{+/-})及びホモ(ATGL^{-/-})を用いて、血管障害モデルを作製し、TGCV 発症のメカニズムの一端に触れたい。

B. 研究方法

右大腿動脈にカフを巻き付け留置し、10 日後にカフと共に動脈を採取した。外膜炎や低酸素刺激等を起因とした血管障害モデルの一つ、カフモデルを施行することで、内膜肥厚による求心性狭窄をイメージした。

(倫理面への配慮)

特に手術時において、動物の苦痛を和らげるため、イソフルラン吸入麻酔を施行した。

C. 研究結果

Wild type (C57BL/6J) では、内膜肥厚が軽微なのに対し、ATGL^{+/-}と ATGL^{-/-}では有意に進展しており、ATGL^{+/-}>ATGL^{-/-}>WT の順で、各群間

に有意差が認められた。また、WT と比較して ATGL^{-/-}では、外膜マクロファージの集簇が有意に高度であった。

D. 考察

当カフモデルでは 'response to injury hypothesis' で最も重要な初期 event である、血管内皮障害が理論上、起き得ない。そこで、動脈硬化発症メカニズムにおける outside-in signaling の重要性が、我々に認識される。これは外膜における炎症細胞（マクロファージを含む）から産生される、TNF- α といった cytokine だけでなく、外膜に豊富に存在する脂肪細胞から産生される adipokine や cytokine も、その大きな一翼を担っていよう。特に後者は、ATGL 欠損による脂質代謝異常 (TGCV) と動脈硬化との関連性における研究において、重要な factor の一つになり得ることが、現在までの実験結果より示唆された。

E. 結論

ATGL 欠損による脂質代謝異常は、当モデルにおける外膜側よりの刺激を誘発している可能性があり、今後その signal 経路を模索すべきであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 103 回日本病理学会総会（広島、2014 年）

第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会（東京、2014 年）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし