

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症における CD36 の発現に関する検討

研究分担者 植田初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

研究要旨

正常な心筋細胞では、CD36 などのトランスポーターを介して長鎖脂肪酸 (LCFA) を取り込む。細胞内中性脂肪分解系に異常が存在する原発性中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy) における CD36 の発現について解析し、2 型糖尿病を伴う特発性 TGCV 例との病理組織学的な比較検討を行った結果、原発性 TGCV では、特発性 TGCV 例と異なり心筋細胞膜における CD36 の過剰発現が認められた。

A. 研究目的

正常な心筋細胞では、CD36 などのトランスポーターなどで長鎖脂肪酸 (LCFA) を取り込み、主要なエネルギー源として利用している。今回、adipose triglyceride lipase (ATGL) 欠損を伴う原発性 TGCV 例における、心筋細胞の CD36 の発現について病理組織学的に解析し、2 型糖尿病を伴う特発性 TGCV 例と比較検討を行った。

B. 研究方法

ATGL 欠損を伴う原発性 TGCV2 例の心臓移植時摘出心と 2 型糖尿病を伴う特発性 TGCV2 例の剖検心について、10% 中性緩衝ホルマリンにて固定された組織から心筋を採取し、それらのパラフィン切片標本作製し、CD36 に対する免疫染色及び、蛍光抗体法を用いて施行した。
(倫理面への配慮)

本研究は病理組織学的解析であり、遺伝子解析は施行していない。摘出心につ

いては研究実施前に実施計画に関して大阪大学の倫理委員会から文書による承認を得ている。また、剖検症例についての研究協力の同意は、遺族の自由意思で決めていただいた、臓器の一部の医学研究目的使用について承諾され、既に署名をいただいている剖検承諾書をもって同意とすることについて当センター倫理委員会から文書による承認を得ている。

C. 研究結果

特発性 TGCV2 例の剖検心では、間質の血管内皮細胞において CD36 の発現が認められ、心筋細胞においては陰性であったのに対し、原発性 TGCV2 例の摘出心では、血管内皮細胞に加えて心筋細胞において過剰発現が認められた。

D. 考察

CD36 などのトランスポーターを介して細胞内へ取り込まれた長鎖脂肪酸 (LCFA) は、ミトコンドリアに輸送され

てβ酸化を受けて ATP を産生する系と、一旦、トリグリセリドとなり速やかに ATGL など加水分解を受け、ミトコンドリアに輸送されてβ酸化を受ける系とが存在する。原発性 TGCV では、ATGL などの細胞内中性脂肪分解系に異常が存在し、細胞内の脂肪滴として TG が蓄積する。細胞内の TG 含量が増加すると、細胞内 TG 増加を誘発する重要な転写因子である peroxisome proliferated activated receptor- γ (PPAR γ) が活性化されることが、既に証明されているが、今回、その下流の分子である CD36 が心筋細胞において過剰発現していたことから、LCFA がさらに細胞内に流入し細胞内に TG が増強していく positive feed back 機構 (LCFA の悪性サイクル) が、TGCV の病態の首座を占めると考えられた。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

共同研究者
池田善彦 国立循環器病研究センター
臨床病理科

E. 結論

ATGL 欠損を伴う原発性 TGCV においては、2 型糖尿病を伴う特発性 TGCV と異なり、心筋細胞においても CD36 の過剰発現が認められた。

F. 健康危険情報

該当せず

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 (予定を含む)