

論文内容の要旨

論文題目 ApoE 欠損マウスにおける経口エイコサペンタエン酸の動脈硬化抑制効果とその分子機序に関する研究

指導教員 永井良三教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 16 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

松本美環

近年 n-3 多価不飽和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acids; n-3 PUFAs) の日常的な摂取が心血管イベント発生率低下につながるというエビデンスが多く出されるようになってきた。しかしながら n-3 PUFAs が動脈硬化を予防することの分子メカニズムは、詳細には解明されていない。本研究では主要な n-3 PUFAs の一つである eicosapentaenoic acid (EPA) が動脈硬化の病理メカニズムに与える影響について、ApoE 欠損マウスを使用して解析した。5 週齢の ApoE 欠損マウスに western-type diet を 5% (wt/wt) EPA 投与 (EPA 群, n=7) もしくは 非投与 (対照群, n=5) の条件下で与え、13 週間飼育した。肝臓抽出物の脂肪酸組成の分

析では EPA 群で、n-3PUFAs の著明な上昇を認めた (n-3/n-6 ratio: 0.20 ± 0.01 vs. 2.5 ± 0.2 , $p < 0.01$)。また大動脈の En face Sudan IV 染色、および大動脈基部の oil red O-染色から、EPA が有意に動脈硬化病変の進展を抑制することが示された。さらに EPA の抗動脈硬化作用が LDL 受容体欠損マウスにおいても認められることを証明した。興味深いことに EPA 群での病変は、コラーゲン含有量 ($19.6 \pm 2.4\%$ vs. $32.9 \pm 3.9\%$, $p < 0.05$) および平滑筋細胞 ($1.3 \pm 0.2\%$ vs. $3.6 \pm 0.8\%$, $p < 0.05$) の増加、浸潤マクロファージの減少 (32.7 ± 4.1 vs. $14.7 \pm 2.0\%$, $p < 0.05$) を特徴とした。EPA の刺激前投与に、TNF- α 刺激によるヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) の vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 等の分子の発現上昇、マクロファージ様細胞の (matrix metalloproteinase-2) MMP-2 及び (matrix metalloproteinase-9) MMP-9 の発現上昇を抑制する効果があることが認められた。こうした EPA の抗炎症作用は、peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) の発現を抑制すると減弱した。以上の結果より、EPA がその抗炎症作用を介して動脈硬化病変を縮小及び安定化させる働きがあると考えられた。