マウスにおける血清尿酸値の低下による動脈硬化進展の抑制

木村 佳貴^{1,2)} 柳田たみ子¹⁾ 遠田 明子¹⁾
高山 真希¹⁾ 浅子 来美¹⁾ 岡本 明子¹⁾
菊地 弘敏¹⁾ 南木 敏宏³⁾ 河野 肇¹⁾

目 的

近年のレトロスペクティブな疫学研究から、血清尿酸値が動脈硬化における独立した危険因子であるとの知見が示されている。しかし尿酸が動脈硬化進展に関与しているかは明らかではない。

方 法

尿酸加水分解酵素Uricaseのトランスジェニックマウスを、uricaseが細胞外に分泌されるタイプ (secreted type: ssUOX) と細胞内にとどまるタイプ (intracellular type: intUOX) の2種類作製した。ssUOX^{Tg} マウスでは血清中の、intUOX^{Tg} マウスでは組織中の尿酸値の低下を認めた。これら2種類のUricaseトランスジェニックマウスにLDLR^{-/-}マウスおよびApoE^{-/-}マウスを交配させ、LDLR^{-/-}ssUOX^{Tg}, LDLR^{-/-}intUOX^{Tg}, ApoE^{-/-}ssUOX^{Tg}, ApoE^{-/-}intUOX^{Tg} マウスを作製した。これらと、LDLR^{-/-}マウス, ApoE^{-/-}マウスを生後6週より16週間高脂肪食で飼育した。心臓はHE染色し、大動脈洞について動脈硬化部位の体積を積算した。大動脈はオイルレッドO染色し、動脈硬化部位の割合を計測した。

結 果

大動脈洞では、LDLR^{-/-}ssUOX^{Tg} [n=17] ($0.158 \pm 0.016 \text{ mm}^3$) vs LDLR^{-/-} [n=12] ($0.231 \pm 0.017 \text{ mm}^3$) [p=0.0049], ApoE^{-/-}ssUOX^{Tg} [n=20] ($0.229 \pm 0.017 \text{ mm}^3$) vs ApoE^{-/-} [n=13] ($0.293 \pm 0.022 \text{ mm}^3$) [p=0.028], ApoE^{-/-}intUOX^{Tg} [n=12] ($0.237 \pm 0.026 \text{ mm}^3$) vs ApoE^{-/-} [n=16] ($0.327 \pm 0.024 \text{ mm}^3$) [p=0.019] において、uricaseトランスジェニックマウスで有意に動脈硬化病変の減少をみとめた。LDLR^{-/-}ssUOX^{Tg} [n=10] ($0.162 \pm 0.028 \text{ mm}^3$) vs LDLR^{-/-} [n=9] ($0.191 \pm 0.017 \text{ mm}^3$) [p=0.39] では有意差は認めなかった (Figure 1)。大動脈での動脈硬化部位の割合についてはこれらの群間で差を認めなかった (Figure 2)。

結 論

Uricaseトランスジェニックマウスにおいて動脈硬化の進展が抑制された。血清尿酸値の低下が動脈硬化進展を抑制することが示唆された。

1) 帝京大学医学部内科学講座

2) 東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科

3) 帝京大学医学部臨床研究医学講座

Yoshitaka Kimura, Tamiko Yanagida, Akiko Onda,
Maki Takayama, Kurumi Asako, Akiko Okamoto,
Hirotooshi Kikuchi, Hajime Kono
Yoshitaka Kimura
Toshihiro Nanki

Figure 1.

Figure 2.