

第 118 回関西実験動物研究会 講演抄録 - 1

脂質代謝・動脈硬化研究におけるウサギの有用性

- ヒト apoA-II トランスジェニックウサギの開発と応用

小池智也¹、北嶋修司²、西島和俊²、渡辺照男²、塩見雅志¹、範江林³

¹神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設、²佐賀大学総合分析実験センター・生物資源開発部門、³山梨大学大学院医学工学総合研究部・分子病理学講座

実験動物としてのウサギは、脂質代謝がヒトに類似することから、この分野の研究に適した動物モデルと考えられている。脂質代謝異常と、それに派生する動脈硬化性疾患の研究において、小動物では検討できない遺伝子機能の解析に、遺伝子改変ウサギが有用とのアイデアのもと、当研究グループは遺伝子改変ウサギの開発と研究応用に本邦で初めて着手し、さらに、神戸大学にて樹立された WHHL ウサギ（脂質異常症・動脈硬化の疾患モデル）という、本邦独自の優れたバイオリソースを活用することで、遺伝子改変 WHHL ウサギの開発も行うなど、世界的にユニークな手法によって、脂質代謝ならびに動脈硬化の key molecule の機能解析を推進してきた（apo(a), LPL, VEGF, MMP-12, C 反応性蛋白 etc）。

近年、脂質異常症・動脈硬化改善の標的として最も注目されるのが、高比重リポ蛋白（HDL）である。HDL は数々の疫学研究によって、動脈硬化と負の相関関係にあることが明らかにされ、HDL の量ならびに質の改善が、動脈硬化の新たな予防・治療戦略となることが期待されている。HDL の機能を担う主要な構成蛋白に、アポリポ蛋白 A-I（アポ A-I）と、アポ A-II がある。アポ A-I の役割は詳細に解明されてきたが、アポ A-II については、遺伝子改変マウスを用いた研究はあるものの、マウスの脂質代謝、特に HDL 代謝のヒトとの相違、また、ヒトのアポ A-II と機能が異なる内因性マウスアポ A-II の存在などから、ヒトのアポ A-II の機能解析モデルとして十分でなかった。一方、ウサギには内因性のアポ A-II が存在せず、HDL 代謝系もヒトと類似することから、ウサギにヒトアポ A-II 遺伝子を導入することで、その機能を解明できると考え、研究を行った。健常人の血中アポ A-II 値と同等の蛋白発現を示す、ヒトアポ A-II トランスジェニック（Tg）ウサギの開発に成功し、脂質代謝ならびに動脈硬化研究に応用した。

その結果、通常食餌下では、アポ A-II の発現は Tg ウサギの総コレステロールと中性脂肪を増加させる一方、HDL-コレステロール値を減少させる効果が認められた。このアポ A-II Tg ウサギに生じた軽度の脂質異常症は、通常食餌下では動脈硬化を惹起させる作用は認められなかった。Tg ウサギに高脂肪食を負荷させ、動脈硬化の発生におけるアポ A-II の影響を検討したところ、アポ A-II は動脈硬化の病変を著しく抑制することが判明した。Tg ウサギから単離した HDL を用いた各種の機能解析でも、アポ A-II を含む HDL には強い抗動脈硬化作用が認められた。

Tg ウサギを活用したアポ A-II 研究の結果、アポ A-II の新たな抗動脈硬化因子としての可能性を発見することに成功した。