

冠動脈病変が自然発症する WHHLCA or WHHLMI ウサギを用いた動脈硬化による冠動脈の拡張反応に関するメカニズムの検討

○塩見 雅志¹, 山田 悟士¹, 松川 昭博², 伊藤 隆¹

(¹神戸大・医・動物実験施設, ²岡山大・院・医歯薬学総合研究科・病態探求医学)

【背景と目的】近年の研究では、冠動脈の動脈硬化による拡張反応が急性冠症候群の発症と関連していると報告されている。しかし、冠動脈の拡張反応に関するメカニズムについては明らかにされていない。WHHLCA or WHHLMI ウサギは冠動脈に動脈硬化が自然発症することから、これらのウサギを用いて動脈硬化の進展による冠動脈の拡張反応について病理組織学的、免疫組織学的に検討した。

【方法】9 - 24 月齢の WHHLCA or WHHLMI ウサギを安楽死し、10%中性緩衝ホルマリン液 or 4%パラホルムアルデハイド液で灌流固定した。心臓をパラフィン包埋し、左冠動脈回旋枝を 500 μm 間隔で薄切した。薄切切片は elastic van Gieson 染色, Azan-Mallory 染色を実施するとともに、単クローン抗体(1A4, RAM-11, MMP-1, MMP-12, IL-1 β , DLH3, bFGF, Ki-67)を用いて免疫染色し、TUNEL キットを用いてアポトーシスの染色を実施した。免疫染色ではヘマトキシリンによる核染色を同時に行った。内弾性板と外弾性板の長さ、内腔と中膜と病変の面積を画像解析ソフトで計測した。

【結果】動脈硬化の進行に伴って冠動脈は拡張したが、一部の切片では中膜平滑筋細胞の減少が認められた。菲薄化した冠動脈中膜には、マクロファージが認められ、MMP-12 や MMP-1 に陽性であり、内弾性板やコラーゲンの消失が認められた。中膜へのマクロファージの進入の有無に関わらず中膜平滑筋細胞の減少が認められ、TUNEL 陽性あるいは核の染色性が低下した平滑筋細胞が認められた。IL-1 β と酸化 LDL の免疫染色ではマクロファージが陽性であった。中膜の肥厚部位では Ki-67 陽性の平滑筋細胞が認められたが、bFGF 免疫染色の結果とは必ずしも一致しなかった。

【結論】動脈硬化による冠動脈の拡張反応には少なくとも 2 つのメカニズムが関与していた。一つは中膜の菲薄化による血管壁の拡張であり、もう一つは平滑筋細胞の増殖による代償性拡張であった。WHHLCA or WHHLMI ウサギは動脈硬化が冠動脈に及ぼす影響を研究する上で有用な動物である。