

## IL-6刺激により生産される血清アミロイド A は ApoE ノックアウトマウスのアテローム性動脈硬化症を促進する

窪川 恵太

松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 健康増進口腔科学講座

Serum amyloid A released by IL-6 stimulation accelerates  
atherosclerosis in ApoE knock-out mice.

KEITA KUBOKAWA

*Department of Oral Health Promotion, Graduate School of Oral Medicine,  
Matsumoto Dental University*

### 【背景と目的】

動脈硬化症は、血管の反復性、持続性傷害から血管内皮細胞の内側にコレステロールが堆積することから発症し、心臓血管疾患の主な原因となる。一方、歯周病は、プラーク中の細菌により引き起こされ、歯周組織が破壊される慢性炎症性疾患であり、末梢血でのサイトカイン血症を伴う。主に疫学的研究結果から、歯周病がアテローム性動脈硬化症の発症に影響を及ぼす可能性が報告されている。我々は以前、歯周病を想定し、マウスの口蓋歯周組織にインターロイキン-6 (IL-6) を注入することにより、全身の炎症に影響を及ぼす急性期反応タンパク質として知られている血清アミロイド A (SAA) の肝臓での mRNA と、末梢血中のタンパク濃度が上昇することを報告した。そこで今回、IL-6によって誘導された SAA が、動脈硬化症易発症マウス (ApoE ノックアウトマウス: ApoE<sup>-/-</sup>)、あるいは野生型マウス (C57/BL6J マウス) でアテローム性動脈硬化症を発症、もしくは増加するかどうかを研究した。

### 【材料と方法】

50匹の ApoE<sup>-/-</sup> (8 週齢, 雄性) と 50匹の同週齢の C57/BL6J マウスを用い、さらに、各マ

ウスをランダムに IL-6, もしくは PBS 投与の 2 群に分けた。IL-6 投与群では、0.1% ウシ血清アルブミン含有 PBS にて溶解したマウス IL-6 を、腹腔内に 3 日連続 3 回注入した。一方、PBS 投与群では、0.1% ウシ血清アルブミン含有 PBS のみを腹腔内に IL-6 投与群と同様に注入した。各群ともに、投与後 1 日, 1, 4, 8, 12 週に各々 5 匹ずつ屠殺した。各ステージで採血し、血中脂質成分を検査した。肝臓での SAA mRNA はリアルタイム PCR 法によって、血清 SAA タンパク濃度は ELISA 法を用いて検出、解析した。また、大動脈を摘出し、大動脈内腔のアテローム性動脈硬化病変を Sudan IV にて染色し、画像解析ソフト Image J (ver. 1.43, NIH, USA) を用いて脂肪沈着率を算出、解析した。さらに、動脈硬化病変部における SAA レセプター (CD 36) の発現を免疫組織化学的に検討した。

### 【結果】

すべての群において経時的に順調な体重増加がみられ、血中の脂質成分では 2 種のマウス間で有意差は認められなかった。IL-6 投与群は、投与後 12 時間をピークに 1 日まで SAA mRNA 発現レベルと血清 SAA タンパク濃度が有意に高値を示した。脂肪沈着率は、ApoE<sup>-/-</sup> IL-6 投与群が、IL

-6投与後4週以後に有意に増加し、動脈硬化病変部位におけるCD36発現も投与後4週より強く発現した。

【結論】

ApoE<sup>-/-</sup>マウスにおいて、歯周病のような軽度

の局所慢性炎症により産生されたIL-6が、肝臓でのSAA産生を誘導し、アテローム性動脈硬化症を亢進することが示唆された。