

# メタボリックシンドロームモデルラットSHR.Cg-Lepr<sup>cp</sup>/NDmcr におけるコレステロール制御機構

福山大学 薬学部 道原明宏、大島辰也、山内茜

高血圧自然発症ラット (SHR) にレプチン受容体ナンセンス変異 (Tyr763→stop) を導入したメタボリックシンドロームモデルラット SHR.Cg-Lepr<sup>cp</sup>/NDmcr (別称: SHR/NDmcr-cp)<sup>1)</sup> は、同じ週齢の同腹子ラット (痩せ型で高血圧を示す) に比べ、肥満、高血圧、高血糖、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症を示している<sup>2)</sup>。また、18週齢のSHR/NDmcr-cpと対照ラットであるWKY (正常血圧) の脂質を比較すると、SHR/NDmcr-cpにおいて高トリグリセリド血症と高コレステロール血症を示した<sup>3)</sup>。しかし、10週齢のSHR/NDmcr-cpは高トリグリセリド血症を示したが、血清コレステロールの値に有意な違いは示されなかった<sup>4)</sup>。また、SHR/NDmcr-cpの肝コレステロール含量は、WKYに比べ有意に減少していた<sup>5)</sup>。

本稿では、10週齢のSHR/NDmcr-cpの血清総コレステロールがWKYと同程度であるのに対し、肝コレステロール含量が低下する機序について紹介する。

## SHR/NDmcr-cpとWKYの脂質プロファイル

表に示すように、SHR/NDmcr-cpの血清中性脂肪はWKYに比べ明らかに上昇していたが、血清総コレステロール、HDL画分-、LDL画分-とVLDL/LDL画分-コレステロールに有意な上昇は見られなかった<sup>5)</sup>。以上の結果より、VLDL画分中のコレステロールは、SHR/NDmcr-cpとWKYの間で共に同程度であることが示された。肝臓は他の組織へコレステロールを供給する主要な組織である。肝臓中のコレステロールはVLDLとして血中へ放出され、LDLへと変化した後、他の組織へ供給される。よって、肝臓からのコレステロールの分泌は、SHR/NDmcr-cpとWKY共に同程度であることが示された。

表 10週齢のSHR/NDmcr-cpにおける脂質プロファイル

	WKY/lzm	SHR/NDmcr-cp
血清中性脂肪 (mg/dl)	63±10	211±42 *
血清総コレステロール (mg/dl)	138±24	138±28
血清HDL-コレステロール (mg/dl)	99±13	98±18
血清LDL-コレステロール (mg/dl)	21±3.4	23±3.5
血清VLDL/LDL-コレステロール (mg/dl)	22±3.2	24±4.3
肝コレステロール含量 (μg/mg)	1.24±0.13	1.01±0.04 *

平均値±標準偏差、WKY/lzm: 対照ラット、SHR/NDmcr-cp: メタボリックシンドロームモデルラット、\*P<0.05 vs WKY/lzm

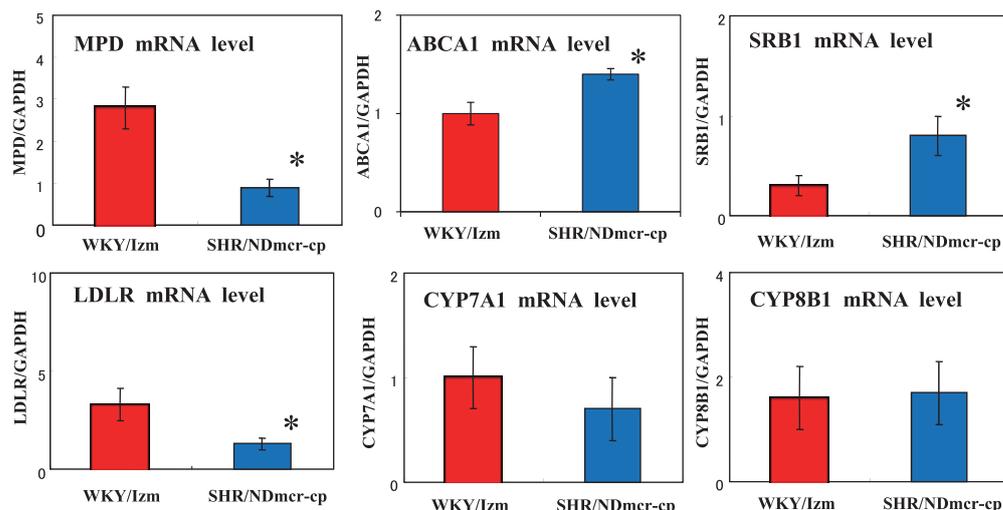
## SHR/NDmcr-cpとWKYにおける肝コレステロール調節酵素とレセプターの発現量の比較

**1. 合成酵素の変化** コレステロールはアセチル CoA から 32 段階の酵素過程を経て合成されることが考えられている。この合成過程における律速酵素は HMG-CoA 還元酵素である。7週齢のSHR/NDmcr-cpとWKYを用いてHMG-CoA還元酵素の発現量を比較した結果、共に同程度の値を示した<sup>6)</sup>。しかし、SHR/NDmcr-cp中のラノステロール 14 $\alpha$ -ジメチラーゼ(CYP51)はWKYに比べ有意に減少していた。また、HMG-CoA還元酵素の3つ下流に存在するメバロン酸ニリン酸脱炭酸酵素(MPD)においても有意な減少が示された(図1)<sup>5)</sup>。よって、SHR/NDmcr-cpのコレステロール合成能は、MPD、CYP51の減少により、低下していることが示された。

**2. 取り込みに関与するレセプターの変化** 血中から肝臓へのコレステロールの取り込みに関与するレセプターとして、2種類の選択的レセプターが存在する。HDLの取り込みに関与するスカベンジャーレセプタークラスBタイプ1(SRB1)と、LDLの取り込みに関与するLDLレセプター(LDLR)である。SHR/NDmcr-cpにおけるSRB1の発現量はWKYに比べ有意に増加していた(図1)<sup>5)</sup>。しかし、LDLRの発現量は有意に減少していた。よって、SHR/NDmcr-cpはSRB1を増加させ、血清HDLの取り込みを促進していることが示された。ラットはコレステロールエステル輸送蛋白(CETP)を欠損しているため、HDL中のコレステロールをLDL中に渡すことができない。よって、ラットの血中にはLDLよりもHDLが多く存在している。つまり、取り込みの増加により血中の総コレステロールに影響を与えるのは、LDLではなくHDLである。

**3. HDLの形成** ATP結合輸送膜蛋白(ABCA1)は、組織中のコレステロールを放出し、HDLの形成に関与していることが考えられている。そこで、SHR/NDmcr-cpとWKYを用いてABCA1の発現量を比較した結果、SHR/NDmcr-cpにおいて有意な増加が示された(図1)。よって、SHR/NDmcr-cpはABCA1を増加させ、血中へのHDLの放出・形成を促進していることが示唆された。

図1 10週令のSHR/NDmcr-cpの肝臓におけるコレステロール調節酵素とレセプターの発現量の変化

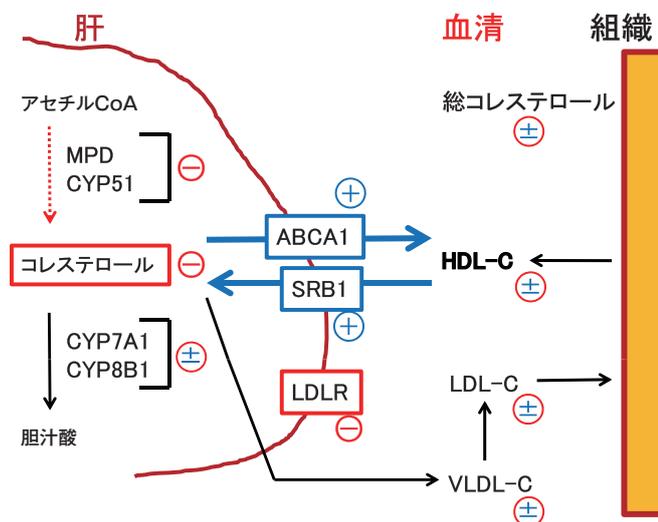


平均値±標準偏差、WKY/Izm：対照ラット、SHR/NDmcr-cp：メタボリックシンドロームモデルラット \*P<0.05 vs WKY  
 MPD：メバロン酸二リン酸脱炭酸酵素、ABCA1：ATP結合輸送膜蛋白、SRB1：スカベンジャー受容体クラスBタイプ1、  
 LDLR：低密度リポタンパク質受容体、CYP7A1：シトクロムP450-7A1、CYP8B1：シトクロムP450-8B1

**4. 異化酵素の変化** 胆汁酸はコレステロールを出発材料として合成される。胆汁酸形成過程における律速酵素は7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ (CYP7A1) である。SHR/NDmcr-cp 中の CYP7A1 さらに下流に存在する酵素 CYP8B1 の発現量は WKY と同程度の値を示した (図1)<sup>5)</sup>。よって、肝臓中のコレステロール含量の低下は異化反応促進に起因していないことが示唆された。

以上の結果から、10 週令の SHR/NDmcr-cp は、肝合成酵素の低下と HDL の放出促進により肝コレステロール含量の減少を引き起こすことが示された (図2)。そして、その減少を補うために、SRB1 を増加させ、血中で増加している HDL の取り込みを促進することにより、SHR/NDmcr-cp の血清コレステロールを WKY と同程度にしていることが示唆された。LDLR と ABCA1 が他の組織で増加しているか否かについては、現在検討中である。10 週令の SHR/NDmcr-cp の血清中性脂肪は WKY に比べ、血清 HDL 画分において2倍、血清 VLDL/LDL 画分において5倍、肝臓において約3倍の有意な増加を示した (データ未掲載)。よって、血中の中性脂肪の多くは、肝臓から放出された VLDL あるいは LDL 中に含まれていることが示された。SHR/NDmcr-cp は WKY に比べ肥満、高血圧、高血糖、脂質異常 (中性脂肪とコレステロールの増加の時期は異なる) を引き起こすにも関わらず、動脈硬化を発症しない。これらのメカニズムを解明するためには、メタボリックシンドロームの有用なモデルでありながら動脈硬化を発症しない SHR/NDmcr-cp の脂質代謝を詳細に検討する必要がある。

図2 10週令のSHR/NDmcr-cpの血清コレステロール制御機構



参考文献

- 1) Takaya K, et al. Nat. Genet. 1996, 14:130.
- 2) Bhatena S J, et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1989, 192:66.
- 3) Kagota S, et al. J. Pharmacol. Sci. 2009, 109:556.
- 4) Anraku M and Michihara A, et al. Biol. Pharm. Bull. 2010, 33:1994.
- 5) Michihara A, et al. Pharm. Bull. 2011, 34:1116.
- 6) Kudo M, et al. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004, 31 (Suppl.2):S57.