

SHRSP5/Dmcr ラットの疾患併発性サルコペニアモデルとしての有用性

岡山大学 学術研究院保健学域 検査技術科学分野 山元修成、渡辺彰吾

非アルコール性脂肪性肝疾患とサルコペニア

サルコペニアは1989年に、Irwin Rosenbergによって、加齢に伴って生じる筋肉量の減少を意味する用語として初めて提唱された。現在は、筋肉量の減少だけでなく、筋力の低下も伴う病態が“サルコペニア”と定義されている。サルコペニアは当初、加齢性の病態と考えられていたが、近年は何らかの基礎疾患や不活動などによっても発症することが明らかになり、前者を一次性、後者を二次性と称して区別されることがある。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、世界人口の約4人に1人が罹患していると推算されており、国際的に非常に注目を集めている疾患の一つである。NAFLDは、脂肪肝のみを呈する単純性脂肪肝 (NAFL) と、脂肪肝に肝線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に区分される。NAFLDをはじめとする肝疾患にも、サルコペニアが併発することが近年明らかにされた。NAFLD/NASHではサルコペニアが、肝線維化の重症度と関連がある他、肥満やインスリン抵抗性とは独立してNAFLD/NASHに関与し、予後にも影響することが示唆されている¹⁾³⁾。日本肝臓学会では、肝疾患におけるサルコペニアの判定基準を独自に作成しており、肝疾患とサルコペニアが重要視されていることが伺える⁴⁾。しかし、肝疾患とサルコペニアに関する研究は、有用なモデル動物がないため疫学研究がメインとなっており、基礎研究が遅々として進んでおらず、疾患に対する理解が深まっていない状況にある。

疾患併発性サルコペニアモデルとしてのSHRSP5/Dmcr

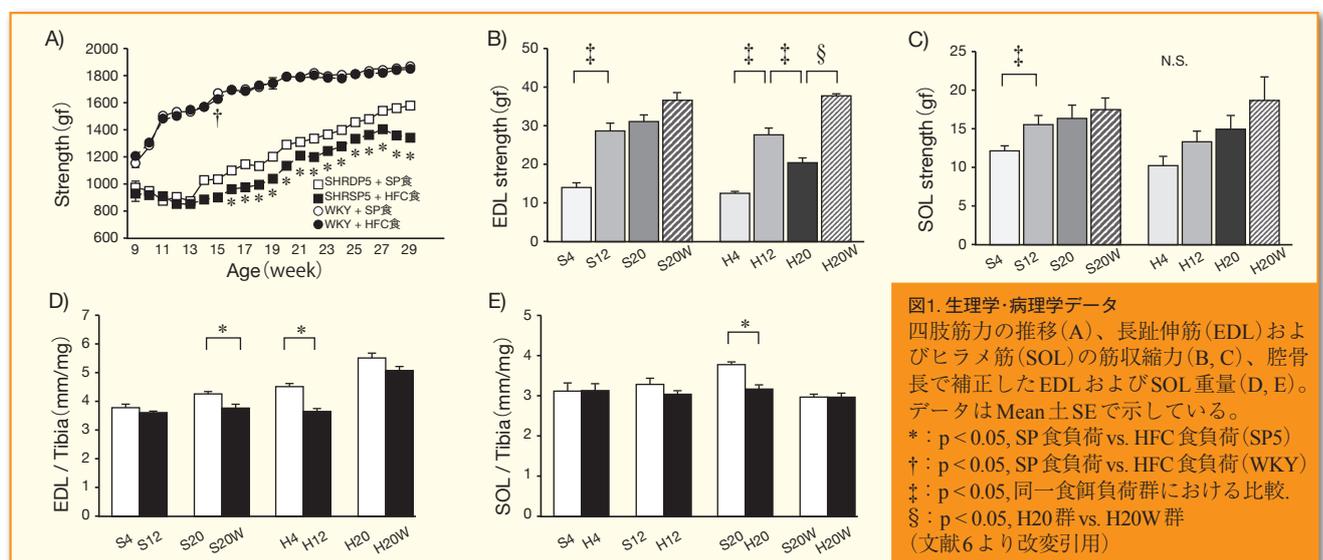
SHRSP5/Dmcrラットは、高脂肪・高コレステロール (HFC) 食を給餌することでNASHを発症するモデルとして報告され、これまで多くの研究に用いられてきた⁵⁾。このモデルの特筆すべき特徴は、食餌負荷のみでヒトのNASHに類似した病態を示すこと、および重度の肝線維化を呈することである。ヒトでは、NAFLD/NASHの肝線維化の進行とサルコペニアの関連が報告がされていることから、筆者らはSHRSP5/DmcrラットもNAFLD/NASHにサルコペニアを併発するのではないかと考え、以下の群分けで実験を行った。

S4群：SHRSP5/Dmcr + SP食 (4週負荷), H4群：SHRSP5/Dmcr + HFC食 (4週負荷)

S12群：SHRSP5/Dmcr + SP食 (12週負荷), H12群：SHRSP5/Dmcr + HFC食 (12週負荷)

S20群：SHRSP5/Dmcr + SP食 (20週負荷), H20群：SHRSP5/Dmcr + HFC食 (20週負荷)

四肢筋力は、SP食給餌群に対してHFC食給餌群で低く推移し、負荷18週目から減少に転じた (図1A)。骨格筋は、構成する主な筋線維のタイプ別に、速筋および遅筋と区別される。ヒトのサルコペニアは、速筋に有意な変化が認められるため、速筋として長趾伸筋 (EDL)、遅筋としてヒラメ筋 (SOL) を用いて、筋肉

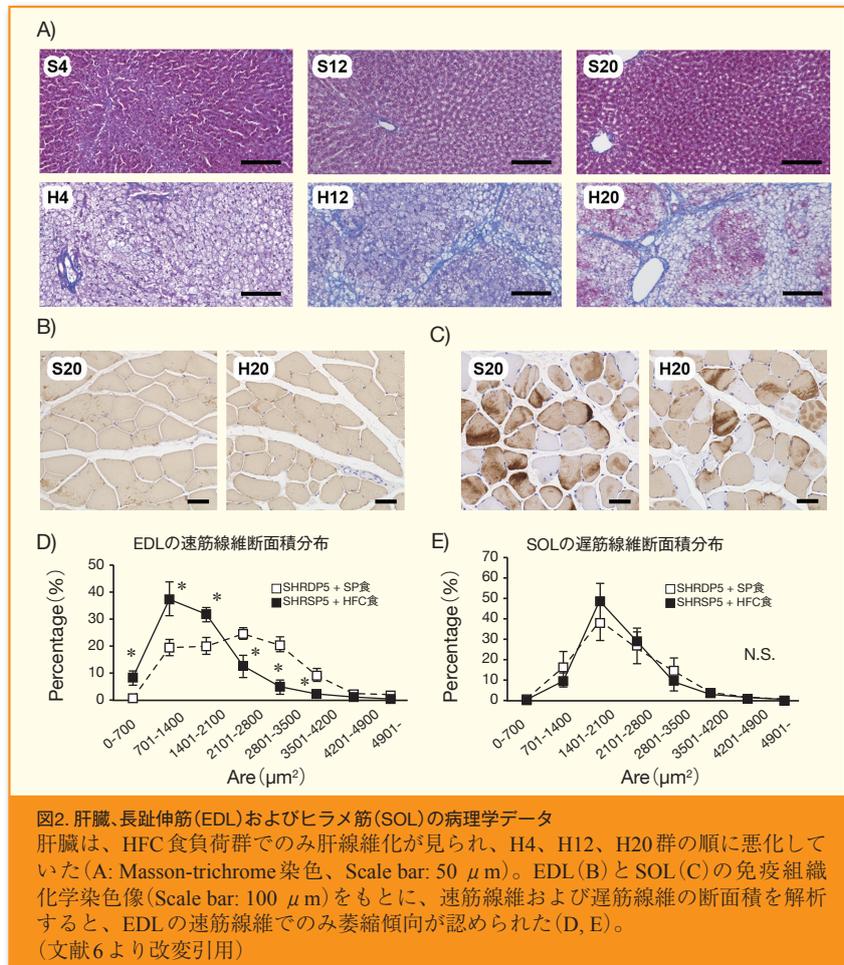


の収縮力を測定した。その結果、EDLにおいて、SP食給餌群では負荷期間が長くなるにつれて筋収縮力が増加したのに対し、HFC食給餌群ではH20群でH12群より低下する結果が得られた（図1B）。一方、SOLではSP食給餌群とHFC食給餌群ともに、負荷期間が長くなるにつれて収縮力は増加した（図1C）。さらに筋重量／脛骨長比に関しても、同様にEDLとSOLを用いて検証したところ、SP食給餌群では週齢を重ねるにつれて増加傾向にあったが、HFC食給餌群ではその傾向は認められなかった。特に、H20群でS20群に対して有意に重量が低値となった（図1D, E）。つまり、20週間のHFC食負荷で、SHRSP5/Dmcrラットはサルコペニアの診断基準である、筋力低下と筋肉量低下（筋重量低下）を来していると考えられる。

肝臓の病態は、SP食給餌群では一様であったが、HFC食給餌群はH4、H12、H20群の順に肝線維化が増悪していた（図2A）。骨格筋（EDLとSOL）のHE染色を行って筋断面を観察し、同じ週齢同士（S4 vs. H4、S12 vs. H12、S20 vs. H20）で比較したところ、SOLでは全群一様であったが、EDLではS20群とH20群間に差が認められ、H20群で断面の小さい筋線維が増加していた（図2B, C）。この結果を基に、S20群とH20群において、速筋線維および遅筋線維を免疫組織化学染色で染め分け、image Jを用いて筋線維断面積を解析した。その結果、EDLの速筋線維でのみ、断面積の小さい筋線維の割合が有意に増加していた（図2D, E）。

筋萎縮で注意すべきは、サルコペニアと廃用性筋萎縮の区別である。前者は速筋線維に有意な変化が起こるのに対し、後者は遅筋線維で有意な変化が起こることが報告されている。本研究では、筋力低下および筋重量の減少は速筋有意な変化を示しており、筋線維の萎縮も速筋線維で顕著に起こっていた。このことから、SHRSP5/Dmcrラットはサルコペニアを併発していると考えられる。一方で、上記の結果がHFC食による影響であることを否定できないため、HFC食給餌でNAFLを発症するWKY/Izmラットを用いた追加実験を実施した。食餌負荷期間は、SHRSP5/Dmcrラットがサルコペニアを発症した20週間（S20W群、H20W群）としたが、WKY/Izmラットでは筋力低下（四肢筋力およびEDL・SOLの収縮力）および筋重量（EDL・SOL）の低下は認められなかった（図1）。

以上の結果より、SHRSP5/DmcrラットはHFC食負荷によるNAFLD/NASHの病態進行に伴いサルコペニアを併発するため、NAFLD併発性サルコペニア研究における有用なモデル動物になり得ることが示唆された⁶⁾。本モデルラットを用いることで、疾患併発性サルコペニアの基礎知見が蓄積されると期待される。



参考文献

- Lee YH et al., J. Hepatol., 2015, 63 (2): 486-493.
- Koo BK et al., J. Hepatol., 2017, 66 (1): 123-131.
- Petta S et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 2017, 45 (4): 510-518.
- Nishikawa H et al., Hepatol. Res., 2016, 46 (10): 951-963.
- Kitamori K et al., Environ. Health Prev. Med., 2012, 17 (3): 173-182.
- Yamamoto S et al., Ann. Anat., 2023, 152104.