

SHRSP.Z-*Lepr*^{fa}/IzmDmcrラットの動脈脂肪沈着易発性

武庫川女子大学 国際健康開発研究所 国政和宏、森真理

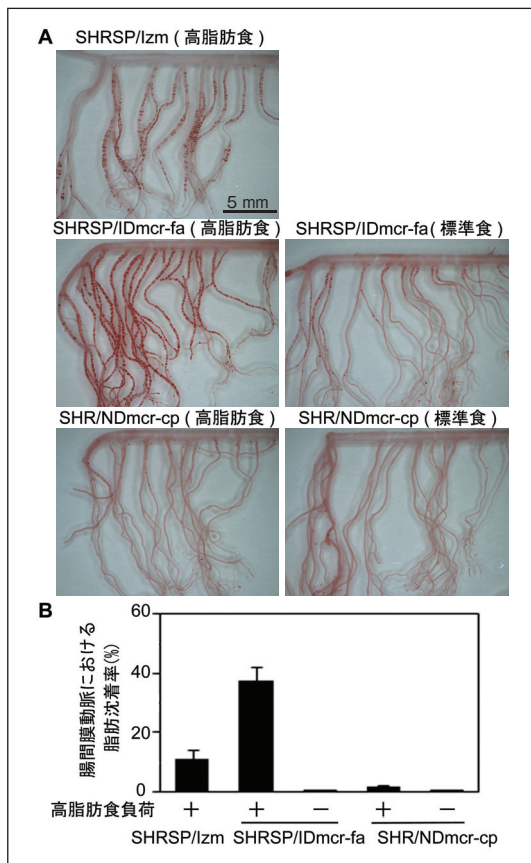
動脈硬化性疾患は、1) 血管内皮障害、2) 血管内膜へ浸潤したマクロファージや平滑筋細胞による脂肪蓄積、3) 動脈硬化プラークの形成、4) 血管の閉塞またはプラーク破綻による血栓形成という過程を経て、脳卒中などの脳血管障害や心筋梗塞などの虚血性心疾患を引き起こすことが明らかにされている。それ故、動脈硬化性疾患の効果的な予防・治療法の開発が火急の課題とされている。しかしながら、疾患モデル動物として期待されるラットは、通常、動脈硬化病変の形成に対して抵抗性を有している。さらに、ラットはマウスとは異なり遺伝子改変が困難なことから、動脈硬化性疾患研究に適応可能なラットモデルは非常に限られている¹⁾。そうした中でも、脳卒中易発性高血圧発症ラット SHRSP/Izm や高脂血症易発性ラット SHRSP5/Dmcr (別称: ALR と以下表記) が、高脂肪食負荷により脳血管や腸間膜動脈に初期動脈硬化病変である脂肪沈着を発症することが明らかにされ²⁻⁴⁾、SHRSP/Izm 系統の動脈硬化性疾患モデルとしての有用性が示唆されている。さらに近年の肥満人口の増加とともに、肥満と動脈硬化性疾患が密接に関わっていることが明らかにされ⁵⁾、正常体重ラットである SHRSP/Izm や ALR に加えて、肥満形質を呈する動脈硬化性疾患モデルラットの開発が期待されている。そこで我々は、動脈硬化性疾患の危険因子である高血圧、肥満、糖尿病、及び高コレステロール血症を同時併発する SHRSP.Z-*Lepr*^{fa}/IzmDmcr (別称: SHRSP/IDmcr-fa と以下表記)⁶⁻⁸⁾ や SHR.Cg-*Lepr*^{cp}/NDmcr (別称: SHR/NDmcr-cp と以下表記)⁹⁾ に着目して、解析を進めている。本稿では、SHRSP/IDmcr-fa 及び SHR/NDmcr-cp の動脈脂肪沈着に対する感受性を、SHRSP/Izm と比較しながら検討した結果について紹介する¹⁰⁾。

8週齢から各週齢まで高脂肪食または標準食を摂取させたSHRSP/Izm、SHRAP/IDmcr-fa、SHR/NDmcr-cpの体重、収縮期血圧、及び血清総コレステロール

系統	週齢	高脂肪食	体重 (g)	収縮期血圧 (mm Hg)	総コレステロール (mg/dL)
SHRSP/Izm	12	+	256.6 ± 8.7	216.4 ± 4.8	108.1 ± 10.3
SHRSP/IDmcr-fa	12	+	370.0 ± 11.5	211.3 ± 8.1	554.6 ± 86.5
SHRSP/IDmcr-fa	15	-	373.8 ± 2.6	209.5 ± 3.8	174.6 ± 8.3
SHR/NDmcr-cp	12	+	389.2 ± 9.1	181.6 ± 2.4	323.3 ± 21.7
SHR/NDmcr-cp	13	-	394.5 ± 7.1	198.5 ± 4.9	215.0 ± 11.1

8週齢から12週齢まで高脂肪食(20%パーム油、5%コレステロール、及び2%コラーゲン)を負荷したSHRSP/Izm、SHRSP/IDmcr-fa、及びSHR/NDmcr-cp、または標準食(SP食)のみを摂取させたSHRSP/IDmcr-fa(15週齢)及びSHR/NDmcr-cp(13週齢)

の体重、収縮期血圧、及び血清総コレステロールを測定した。表に示されているように、高脂肪食あるいは標準食を摂取させた SHRSP/IDmcr-fa 及び SHR/NDmcr-cp の体重は SHRSP/Izm よりも高値であり、また、高脂肪食あるいは標準食を摂取させた SHRSP/Izm 及び SHRSP/IDmcr-fa の収縮期血圧は、SHR/NDmcr-cp よりも高値であった。血清総コレステロールは、高脂肪食を負荷した SHRSP/Izm よりも、標準食を摂取させた SHRSP/IDmcr-fa 及び SHR/NDmcr-cp の方が高値であり、その値は高脂肪食負荷によりさらに上昇していた。次に、このような各ラットから腸間膜動脈を摘出し、血管内脂肪沈着をオイルレッドO染色により可視化したところ、以前の報告と同様に高脂肪食を摂取させた SHRSP/Izm では中程度の脂肪沈着が認められた(図-1A)²⁻⁴⁾。それと比較して、高脂肪食を負荷した SHRSP/IDmcr-fa の腸間膜動脈では著しい脂肪沈着が認められ、腸間膜動脈枝における脂肪沈着の割合は、SHRSP/IDmcr-fa の方が SHRSP/Izm よりも約2.9倍高値であった(図1B)。一方で、標準食摂取させた SHRSP/IDmcr-fa にはそのような脂肪沈着は殆ど観察されなかったことから、高脂肪食負荷が動脈性脂肪沈着を発症させる必要条件であると推察された。そ

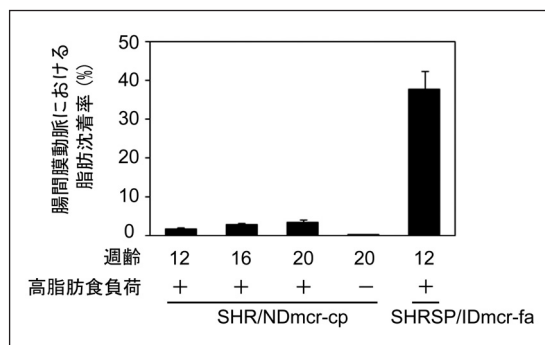


図一 標準食又は高脂肪食を摂取させたSHRSP/Izm、SHRSP/IDmcr-fa、及びSHR/NDmcr-cpの腸間膜動脈における脂肪沈着率の違い

でも大動脈における脂肪沈着は認められておらず、今後、大動脈や頸動脈でも脂肪沈着さらには動脈硬化プラークが形成されるか否か、さらにそのような動脈硬化プラークが破綻し、脳血管障害や虚血性心疾患を引き起こすか否かなど、慎重に検証を進めていく必要がある。最後に、ApoE 欠損マウスや LDL 受容体欠損マウスなどの開発によって、動脈硬化性疾患の発症機序の解析が飛躍的に進んだように、これらの SHRSP/Izm、ALR、そして SHRSP/IDmcr-fa が動脈硬化性疾患モデルラットとして、薬物動態学、薬理学及び予防栄養学などの分野で大いに活用されることを期待したい。

の中でも、高脂肪食中のコレステロール濃度を5%から2%に下げると、脂肪沈着率が35%程度低下することから、食餌性コレステロールが脂肪沈着の発生に寄与していることが示唆された。一方で、高脂肪食あるいは標準食を摂取させた SHR/NDmcr-cp は、SHRSP/IDmcr-fa と同様に、肥満及び血清総コレステロール高値を呈するにもかかわらず、殆ど脂肪沈着は認められなかった。さらに、SHR/NDmcr-cp は8週齢から16週齢または20週齢までの長期に渡り高脂肪食負荷しても、顕著な脂肪沈着は観察されなかったことから(図2)、SHR/NDmcr-cp は動脈硬化性疾患に対して抵抗性を有していると推察された。

以上のように、SHRSP/IDmcr-fa と SHR/NDmcr-cp はともに動脈硬化性疾患の危険因子とされる高血圧、肥満、糖尿病、及び高コレステロール血症を同時併発するにも関わらず、両肥満ラットの腸間膜動脈脂肪沈着に対する感受性が全く異なることを明らかにした。両者の感受性の違いの根底にある機序は依然不明であるが、SHRSP/IDmcr-fa と同様に SHRSP/Izm や ALR などの脳卒中易発性を有する SHRSP/Izm 系統が比較的高い感受性を持つことから、脳卒中発症に関わる因子が動脈脂肪沈着においても決定的な役割を担っているものと考えられる。また、現時点で SHRSP/IDmcr-fa



図二 8週齢から各週齢まで標準食または高脂肪食を摂取させたSHR/NDmcr-cp及びSHRSP/IDmcr-faの腸間膜動脈における脂肪沈着率

参考文献

- Moghadasian MH. Life Sci. 2002, 70:855.
- Yamori Y, et al. Stroke. 1976, 7:120.
- Yamori Y, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995, 22 (Suppl. 1):S244.
- Nakano A, et al. J Hypertens. 2010, 28:1273.
- Rocha VZ, et al. Nat Rev Cardiol. 2009, 6:399.
- Hiraoka-Yamamoto J, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004, 31:107.
- Ueno T, et al. Hypertens Res. 2008, 31:1021.
- Ueno T, et al. Int J Mol Med. 2009, 23:313.
- Takaya K, et al. Nat Genet. 1996, 14:130.
- Kunimasa K, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010, 37:1102.