

骨粗鬆症と高血圧症の複合モデルとしてのSHR

元独立行政法人 放射線医学総合研究所 福田 俊

高血圧と骨粗鬆症はいずれも本態あるいは原発(以下、本態)性の方が続発あるいは二次(以下、続発)性より多い。両疾患とも明確な原因は不明であるが、本態性の原因である加齢に伴う生理的な変化(年齢や閉経など)や生活習慣の要因(偏食、栄養のアンバランス、肥満、運動不足、喫煙など)に共通性が多い。実際に高血圧症と骨粗鬆症を併発する人は少なくない。

高血圧のSHRやDahlラットに過剰の食塩を与えると、血圧上昇と同時に骨粗鬆化が起きる^{1,2)}。生体内では、食塩の過剰摂取によってカルシウム(Ca)の排泄が増加し、血中Ca濃度が低下する。そこで血中Ca濃度を維持するため骨からCaが溶出して骨は脆弱化し、一方、Caの血中濃度が上昇して高血圧や脳卒中が起きる、いわゆるCaパラドックスとして説明される。それぞれの疾患では、Ca、ナトリウム、アンジオテンシンなどの因子や腎臓などの臓器が関連している。また、SHRの血圧上昇を抗高血圧作用のあるCa拮抗薬(Nifedipine)投与で抑制すると、骨量減少も防止できることから、両疾患は密接に関連していることが知られ、両疾患の治療や予防を同時に行うことによって高い効果が期待される。

これまではそれぞれの疾患について別々に研究されることが多く、両疾患を関連させた、いわゆる汎適応症候群として検討されることは少ない。しかし、両疾患が深く関係していることから、臨床診断、疾患の原因や予防の研究には、高血圧症と骨粗鬆症を併発する複合モデルとしてのSHR/IzmやSHRSP/Izm(以下、SHR、SHRSP)の有用性は高い^{3,4)}。

【SHRの骨の特徴】

原則として疾患の原因解明、治療、予防方法の研究には、詳細なメカニズムを検討する細胞実験と全身の多様な生体環境をもつ人モデルとしての実験動物の両方を用いることが必要である。実験動物を用いる場合、その特徴や解剖生理学的な知識を得ることが重要である。たとえば、正常血圧のWistar系ラットに比べ、SHRやSHRSPの寿命が短い、発癌率が低いこと、成長や加齢に伴う解剖や生理学値など⁵⁾である。

骨粗鬆症は(骨組織の変化を伴う)骨量の減少、骨塩量(ミネラル密度)の低下、骨強度が低下し、骨脆弱によって骨折のリスクが高い症状と定義されている。ここではこれらの指標値を示しながら主にSHRの骨の特徴について述べる。

正常血圧ラット(Wistar-Mishima:WM/MsNrs)の生後33ヶ月齢までの骨量、骨塩量、骨強度の雌雄の各値は、成長に伴って生後16-17週齢まで急速に増加、その後緩やかに増加し、12ヶ月齢(平均寿命80歳の男性の40歳、平均寿命86歳の女性の38歳に相当)で最大に達した後、緩徐な減少傾向を示す⁶⁾。

SHRやSHRSPの骨量、骨密度、骨強度の各値は生後2ヶ月齢ではWMとはほぼ同じ値を示すが、血圧が上昇し始める3ヶ月齢頃から急速に減少し始める。2ヶ月齢のSHRSP(雌)の頸骨近位端の海綿領域の骨梁骨はWMに比べ細く粗鬆症化しやすい特徴を示す。7ヶ月齢以後の同部位では骨梁骨は著しく減少し、海綿構造が失われている(図1)。7ヶ月齢の骨形態計測による骨量はWKY/Izm(以下、WKY)比べSHRが78%、SHRSPが63%であった。骨梁骨幅、類骨量、骨石灰化速度や形成速度も低い。大腿骨の灰分、Ca、P含有量はWKYに比べSHRが有意に低く、さらにSHRSPはSHRよりも有意に低い。大腿骨の強度は、三点曲げ試験とねじり試験(図2)による破断力もWKY>SHR>SHRSPの順に低く、外力やひねりに弱いことを示す。このようにすべての測定値は、SHR、とくにSHRSPが骨粗鬆症の特徴をよく示している。SHR、SHRSPともに骨標識による動態の測定結果から、低代謝回転型の骨粗鬆症のモデルと判断される^{7,8)}。

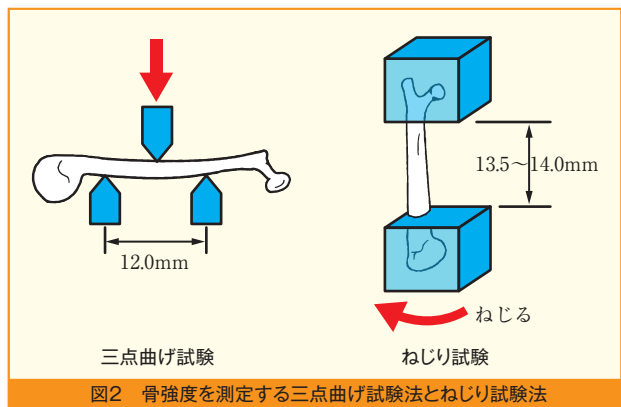
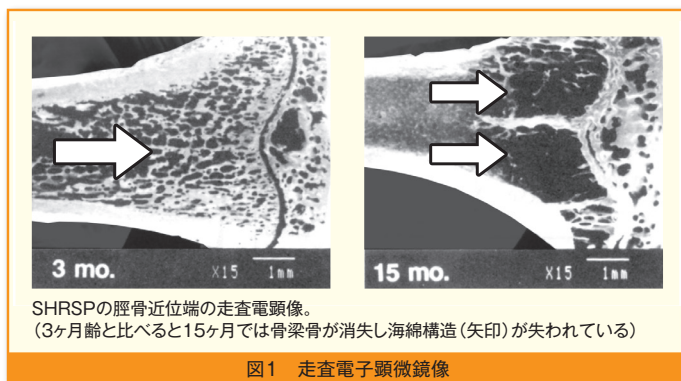


図2 骨強度を測定する三点曲げ試験法とねじり試験法

【高血圧ラットにおける種々要因に対する骨の応答】

人の閉経における女性ホルモンの減少は血圧や骨に様々な変化を起こす。しかし、ラットは加齢に伴って卵巣活動は低下するが閉経は起きないため、人のように急激な変化はみられない。したがって、ラットでは卵巣を摘出して閉経モデルを作成する。

3ヶ月齢のWKYとSHRSPの卵巣を摘出し、8週後の頸骨近位骨端の海綿骨量を測定した。対照(非卵巣摘出)群に対する骨量減少率はWKYの17.4%に比べ、SHRSPは42.5%であった⁷⁾。この結果は、高血圧症の女性では、閉経によって正常血圧の人より骨粗鬆症化が急速に進行する可能性を示しており、それを支持する臨床データも得られている。したがって、SHRやSHRSPは閉経後の高血圧症と骨粗鬆症の研究モデルになる。

高血圧や脳卒中の発症原因の一つに食塩の過剰摂取がある。まず食塩感受性のDahlラット、Inbred Dahl-Iwai Salt-sensitive rat (DIS/Eis)とResistant (DIR/Eis)について述べる²⁾。DISとDIRをそれぞれ2群にわけ、5週齢から6週間、0.3%と8%の食塩を与えた。その結果、DISの血圧は0.3%食塩群が121mmHg、8%群が195mmHgで有意に高かった。骨形態計測の結果、8%群の頸骨近位海綿骨量は0.3%群の32%まで減少、また海綿骨構造の粗鬆症化の促進、類骨量の減少が認められ、生化学測定では尿中のCa濃度や尿素窒素濃度の有意な増加、血清ALP濃度の有意な低下がみられた。すなわち、高食塩摂取は高血圧症と骨粗鬆症を同時に起こし、腎障害が関与していることを示唆した。

つぎに、SHRSPとWKYに食塩とカルシウム(Ca)の含有比率が異なる飼料を与えた場合の骨に及ぼす影響を検討した結果を述べる⁸⁾。それぞれの系統の3ヶ月齢のラットを5群にわけ、次のような食塩とCaの含有量が異なる飼料を8週間与えた。1群:対照群として食塩(1%) + Ca(0.75%)、2群:高食塩(4%) + 高Ca(4.7%)、3群:高食塩 + 低Ca(0.04%)、4群:低食塩(0.2%) + 高Ca、5群:低食塩 + 低Ca。その結果、WKYとSHRSPのそれぞれの対照群に対する骨量の比率を比べると、2群ではWKY: +30%vsSHRSP: +22%、3群では-30%vs-44%、4群では-10%vs+33%、5群:-15%vs-50%であった(図3左)。

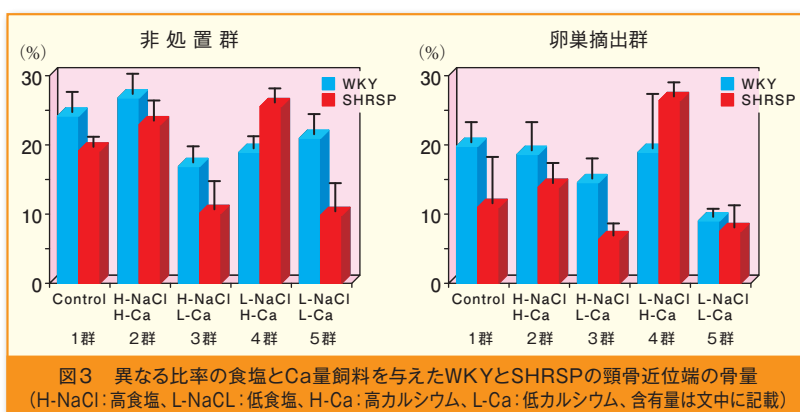


図3 異なる比率の食塩とCa量飼料を与えたWKYとSHRSPの頸骨近位端の骨量 (H-NaCl:高食塩、L-NaCl:低食塩、H-Ca:高カルシウム、L-Ca:低カルシウム、含有量は文中に記載)

この結果、高血圧症の原因となる高食塩摂取に対して高Ca量を摂取すれば骨量減少を防止できる(2群、ただし高食塩量摂取を容認することではない)こと、食塩量を減らしCa摂取量を増やせば骨量は増加する(4群)ことを示した。同様の実験を卵巣摘出した群で行った結果、WKYとSHRSPともに非処置群に比べ骨量の減少がみられたが、2群では骨量の減少抑制、4群では著しい増加が認められた(図3右)⁸⁾。非処置群と卵巣摘出群の4群の結果から、食塩の摂取量を減らし、Caの摂取量を増やすことによって閉経後も骨粗鬆症と高血圧の予防が同時にできることが認められた。

宇宙環境下で微小重力がSHRの骨に及ぼす影響を観察した。7週齢のSHRに高Ca(2%)飼料群と低Ca(0.2%)飼料群をスペースシャトルコロロンビアに18日間搭載して骨の変化を地上群と比較した。頸骨近位端の骨密度は地上群に比べて高Ca群が27%、低Ca群が11%減少した。高Ca群では皮質骨幅の増加(萎縮)、類骨の増加(石灰化低下)、吸収窩の増加(骨吸収促進)し、低Ca群では骨吸収が低下した⁹⁾。この結果は骨が短期間で宇宙の微小重力環境に適応するために変化をした、すなわち地上では運動や体重負荷不足が骨粗鬆症の原因にもなることを示した。同時に骨格筋の脆弱化やストレス蛋白の増加が観察され、他の要因の関与を合わせると興味深い。その他、偽微小重力装置(クリノスタット)を用いた実験や走行運動装置を用いた運動負荷実験では、SHRとくにSHRSPは、ストレスに弱いことも観察している。今後、運動不足やストレスの改善による両疾患の治療や予防研究にも利用できると考えられる。

以上のように、SHRやSHRSPは高血圧症と骨粗鬆症の複合疾患モデルとして貴重かつ有用な実験動物である。

参 考 文 献

- 1). 福田 俊. 日骨形態誌. 1992, 2: 93.
- 2). 福田 俊. 日骨形態誌. 1995, 5: 135.
- 3). 福田 俊. 実験動物ニュース. 1998, 47: 31.
- 4). Yamori Y, et al. Clin Exp Hypertension. 1991, 13: 755.
- 5). Fukuda S, et al. Exp. Anim. 2004, 53: 67.
- 6). 福田 俊. In: 遠藤直人, 山本智章編. 新しい骨形態計測. ウィネット出版; 2014, p85.
- 7). 福田 俊. In: 高橋栄明編. 骨形態計測ハンドブック第2版. 西村書店; 1997, p149.
- 8). 福田 俊. In: 木村修一, 家森幸男編. 疾患モデル動物, 建帛社; 1994, p133.
- 9). 福田 俊. In: 藤高和信, 福田 俊, 保田浩志編. 宇宙から人を眺めて. 研成社; 2004, p42.