

メタボリックシンドロームモデル SHR.Cg-*Lepr*^{cp}/NDmcrラットにおける腎障害

武庫川女子大学薬学部健康機能解析学講座 安井 菜穂美

高血圧・肥満・糖尿病・高脂血症は、それぞれ単独でも脳卒中・心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子であるが、これらの病態を複数合併したメタボリックシンドロームは、相加的・相乗的に動脈硬化性疾患の発症リスクを上昇させることで近年問題となっている。メタボリックシンドロームの予防、治療法の開発にむけて、盛んに研究がなされているが、高血圧・肥満などのメタボリックシンドロームの構成因子は、遺伝的要因や食生活・運動習慣など環境要因の影響を大きく受けるため、その研究にあたっては、これらのコントロールが容易なモデル動物が不可欠である。

本稿では、メタボリックシンドローム研究のツールとなり得るモデルラット、SHR.Cg-*Lepr*^{cp}/NDmcr (別称 SHR/NDmcr-cp と以下表記) における病態について紹介する。

SHR/NDmcr-cp のメタボリックシンドロームモデルとしての有用性

SHR/NDmcr-cp は、高血圧自然発症ラットにレプチン受容体ナンセンス変異 (Tyr763→stop) を導入したコンジェニックラットであり¹⁾、肥満・高血圧を自然発症する。高血圧であるが肥満素因をもたない同腹子 (Lean) と比較して、SHR/NDmcr-cp は6週齢で既に有意な体重増加がみられ、加齢に伴って肥満・高血圧は顕著になる。12週齢において種々のパラメータを測定したところ、SHR/NDmcr-cp は、200mmHg を超える高血圧を呈しており、内臓脂肪の蓄積、血中のグルコース、インスリン、中性脂肪については Lean と比較して有意に高値であった (表)。さらに、18週齢時におけるグルコース負荷試験では、SHR/NDmcr-cp の血中グルコースは、グルコース負荷後2時間まで高値であり (SHR/NDmcr-cp 319±165mg/dl、Lean 137±33 mg/dl)、

血中グルコース低下の遅延が認められた。また、血中インスリン濃度についてもグルコース負荷後高値を示し (SHR/NDmcr-cp 40±1.9 mg/dl、Lean 0.8±0.2mg/dl)、SHR/NDmcr-cp において著しい耐糖能の低下が観察された。以上のように SHR/NDmcr-cp は、肥満・高血圧・脂質代謝異常・耐糖能異常 (あるいは高血糖) を合併するヒトのメタボリックシンドロームの特徴をよく呈しており、メタボリックシンドロームのモデル動物としての有用性が示唆された。

	Lean	CP	
血圧(mmHg)	211 ± 9	213 ± 12	
体重(g)	328 ± 8	393 ± 6*	
副腎丸周囲脂肪(g)	2.73 ± 0.33	7.39 ± 0.49*	
血中パラメータ	インスリン(ng/ml)	1.53 ± 0.49	14.50 ± 2.36*
	グルコース(mg/dl)	135 ± 37	175 ± 34*
	総コレステロール(mg/dl)	54 ± 3	118 ± 8*
	中性脂肪(mg/dl)	43 ± 8	566 ± 87*
	遊離脂肪酸(mEq/L)	0.81 ± 0.19	1.40 ± 0.21*
尿中アルブミン(mg/day)	0.40 ± 0.05	9.40 ± 7.63*	

平均値±標準偏差。Lean：非肥満同腹子、CP：SHR/NDmcr-cp。*P<0.05 vs Lean

表 12週齢SHR/NDmcr-cpの基礎プロフィール

SHR/NDmcr-cp におけるメタボリックシンドロームの腎障害進展への関与

メタボリックシンドロームを呈するヒトは、動脈硬化性疾患だけでなく、腎障害の発症リスクも高いことが報告されている。腎障害進展の予知マーカーとして用いられている微量アルブミン尿は、非メタボリックシンドローム患者に比較してメタボリックシンドローム患者に多くみられることが報告されており²⁾、また実際に、メタボリックシンドロームの構成因子が増えるほど、微量アルブミン尿や慢性腎臓病の発症頻度は増加することが報告されている³⁾。

12週齢において SHR/NDmcr-cp と Lean の尿中アルブミン排泄量を比較すると、SHR/NDmcr-cp の一日尿中アルブミン排泄量は Lean に比べて有意に高値を示していた。また、腎臓の組織学的検討をおこなったところ、腎硬化および腎糸球体における PAS 陽性領域の拡大が観察された。腎臓組織では、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor α (TNF- α)、cyclooxygenase 2、plasminogen activator inhibitor 1 の発現が Lean に比べて SHR/NDmcr-cp で亢進していたのに対し、抗炎症作用を示す peroxisome proliferator-activated receptor γ および endothelial nitric oxide synthase の発現は SHR/NDmcr-cp で低下していた (図1)。以上のことから、

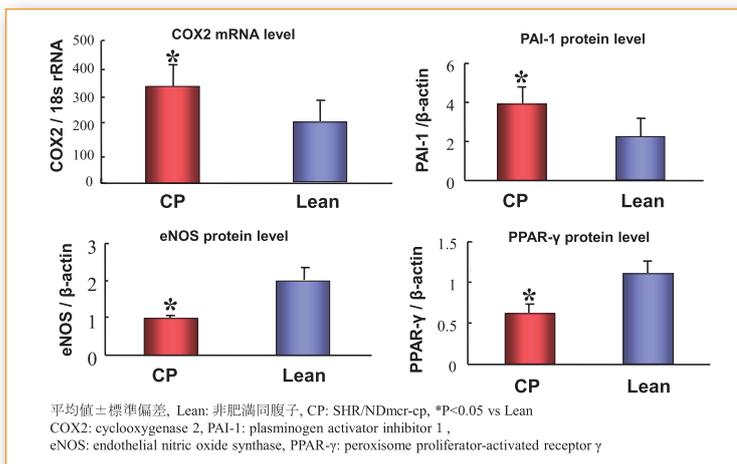


図1 12週齢SHR/NDmcr-cpの腎臓における炎症マーカーと抗炎症マーカーの発現変化

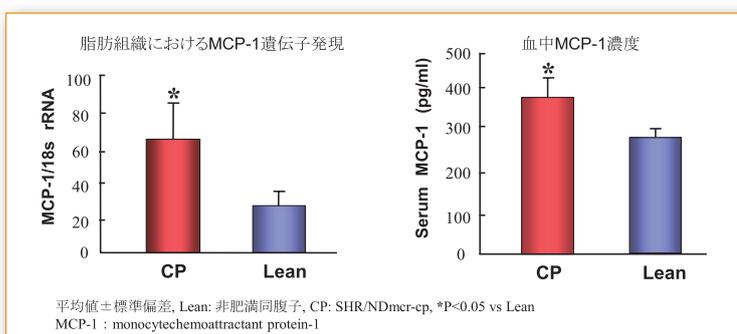


図2 12週齢SHR/NDmcr-cpにおけるmonocyte chemoattractant protein-1発現

肥満素因をもたない Lean に比べて、SHR/NDmcr-cp では腎臓組織の炎症が亢進し、腎障害の進展がみられた。従って、SHR/NDmcr-cp はメタボリックシンドロームにおける腎障害進展予防およびその機序解明の検討においても有用である可能性が示唆された。

SHR/NDmcr-cp の腎障害への MCP-1 関与の可能性

多くの臨床研究により、メタボリックシンドロームの基盤病態として、肥満による全身の軽度の炎症反応や、脂肪組織での TNF-α などの炎症性サイトカインや monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) のようなケモカインの産生の亢進が報告されている。MCP-1 は、肥満により肥大化した脂肪組織に単球・マクロファージを誘引して炎症性変化をもたらし、ひいてはインスリン抵抗性を惹起すると考えられている⁴⁾。

一方、腎臓においては、マクロファージの集積が糖尿病性腎症発症の重要な因子であると考えられている。2型糖尿病の腎症モデルである db/db マウスでは、MCP-1 の欠損によりマクロファージの集積および組織障害を軽減することが報告されており⁵⁾、腎障害発症・進展に MCP-1 が関与していることが示唆されている。

そこで、メタボリックシンドロームによる腎障害発症・進展の機序に関する更なる知見を得るために、12 週齢 SHR/NDmcr-cp における腎臓へのマクロファージの集積、および腎障害に対する MCP-1 の関与について調べた。

まず、腎臓へのマクロファージの集積を調べるため、12 週齢 SHR/NDmcr-cp において、腎臓組織中におけるマクロファージにより誘導される Interferon γ-inducible protein 10 の遺伝子発現、および TNF-α 濃度を調べた。その結果、両者とも Lean と比較して亢進していたことから、腎臓へのマクロファージの集積が生じる可能性が示唆された。次に、腎障害に対する MCP-1 の関与を調べるため、12 週齢 SHR/NDmcr-cp の脂肪組織の組織像、脂肪組織における MCP-1 遺伝子の発現、および血中 MCP-1 濃度を調べた。その結果、SHR/NDmcr-cp では脂肪細胞の肥大化がみられ、脂肪組織において MCP-1 遺伝子発現が亢進しており、血中 MCP-1 濃度が上昇していた (図2)⁶⁾。

以上の結果から、SHR/NDmcr-cp においても、腎障害発症・進展機序のひとつとして、肥満が MCP-1 を誘導し、マクロファージを介して腎臓組織に障害を発症させる可能性が考えられた。詳細な機序について現在さらに検討を続けているが、SHR/NDmcr-cp の病態解析が、メタボリックシンドロームの発症・進展機序の解明、治療法の開発に寄与することが期待される。

参考文献

- 1) Takaya K, et al. *Nat Genet.* 1996, 14(2): 130.
- 2) Tsuda S, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008, 79: 503.
- 3) Mule G, et al. *J Intern Med.* 2005, 257: 503.
- 4) Kanda H, et al. *J Clin Invest.* 2006, 116(6): 1494.
- 5) Park J, et al. *Am J Physiol.* 2008, 295: F749.
- 6) Yasui N, et al. 13th SHR symposium, 2008