

慢性心不全モデル動物としてのSHR,Cg-Lerp<sup>cp</sup>/NDmcr-cp

三重大学生命科学研究支援センター ヒト機能ゲノミクス部門 市原佐保子  
金城学院大学生生活環境学部 食環境栄養学科 北森一哉

近年、人口の高齢化や生活様式の欧米化に伴い、日本でも、内臓脂肪型肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血糖、高血圧を重複しては発症するメタボリック症候群の患者が増加している。メタボリック症候群では、炎症反応が促進され、心機能障害をもたらす可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。平成21年の厚生労働省班研究の結果、すでに慢性心不全を発症している患者におけるメタボリック症候群の合併率は38%であり、我が国の一般人口におけるメタボリック症候群の割合の2倍以上のきわめて高頻度であることが報告された<sup>2)</sup>。今後の我が国における慢性心不全に対する目標として、高血圧・脂質異常症・糖尿病に加えて、メタボリック症候群の治療法や予防法の確立が急がれており、疾病研究の推進に置いて、モデル実験動物も重要な研究方法の一つとなっている。

ヒトのメタボリック症候群と同様な病態を示すSHR由来の疾患モデルラットが1997年米国NIHより京都大学へ導入され、1999年SHR等疾患モデル共同研究会にてSPF化され維持、管理され共同研究会員の研究に活用されている。このラットはレプチン受容体遺伝子変異と高血圧自然発症ラット(SHR)由来の高血圧を併せ持つ肥満・高血圧自然発症ラットSHR,Cg-Lerp<sup>cp</sup>/NDmcr-cp(別称SHR/NDmcr-cpと以下表記)であり、ヒトのメタボリック症候群の研究のために役立つことが期待されている<sup>3,4)</sup>。

今回、我々は、この高血圧・高血糖・肥満および高脂血症を自然発症する肥満・高血圧自然発症ラット(SHR/NDmcr-cp)と、高血圧であるが肥満素因をもたない同腹子(Lean)の心肥大や心機能の経時的な変化を検討した<sup>5)</sup>。麻酔下で心臓超音波検査を実施し、心室中隔厚、左室拡張期径、左室収縮期径、左室後壁厚、左室内径短絡率を測定した。その結果、心室中隔厚と左室後壁厚は6週齢でWKY/Izmより、SHR/NDmcr-cpとLeanで有意に大きかったが、SHR/NDmcr-cpとLeanとの間では、有意な差は確認できなかった(表)。左室拡張期径と左室収縮期径は、24週齢までSHR/NDmcr-cpとLeanとの間で、有意な差は認められなかったが、32週齢でSHR/NDmcr-cpの左室拡張期径と左室収縮期径は、Leanより、有意に大きくなっていった。また、32週齢での左室内径短絡率は、LeanよりSHR/NDmcr-cpで有意に小さく、左室機能の低下を示していた(表)。

アディポサイトカインは、主に脂肪細胞から分泌される生理活性物質であり、善玉アディポサイトカインのアディポネクチン、レプチンや、悪玉アディポサイトカインのTNF- $\alpha$ 、IL-6などが含まれる。これらの物質は、糖尿病、インシュリン抵抗性、高血圧や脂質異常症など関連する代謝疾患の病因として、重要な役割を果たす<sup>6)</sup>。高IL-6レベルと心臓の形態学および機能的な異常とが関連し、内臓脂肪が、炎症反応を引き起こし、心臓機能障害をもたらす可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。また、内臓型肥満は血漿アディポネクチン濃度の減少や他のアディポカイン濃度の上昇と関連し、アディポネクチン産生の調整異常が、インシュリン抵抗性・2型糖尿病、冠動脈疾患や心肥大など肥満に関連する代謝異常疾患を引き起こす可能性がある<sup>8)</sup>。

系統		体重 g	心重量 g	血圧 mmHg	心室中隔厚 mm	左室拡張期径 mm	左室収縮期径 mm	左室後壁厚 mm	左室内径短絡率 %
WKY/Izm	6週	140±1	0.68±0.01	102±1	0.9±0.1	5.2±0.3	3.0±0.2	0.9±0.1	41.9±2.2
	24週	423±5	1.25±0.02	110±2	1.2±0.1	6.7±0.4	3.8±0.3	1.3±0.1	43.2±2.3
Lean	6週	148±1	0.77±0.03	180±1*	1.5±0.1*	6.6±0.5*	3.7±0.4*	1.5±0.1*	43.6±1.2
	12週	316±2	1.28±0.01	200±2	1.8±0.1	6.7±0.3	3.8±0.2	1.9±0.0	44.5±2.7
	24週	414±4	1.52±0.01*	209±2*	2.0±0.1*	6.8±0.4	3.7±0.4	2.1±0.2*	43.0±4.8
	32週	457±2	1.81±0.02	203±2	2.0±0.2	6.7±0.5	3.7±0.5	2.0±0.2	43.2±3.5
SHR/NDmcr-cp	6週	228±1*†	0.70±0.01	173±1*	1.5±0.1*	6.0±0.2*	3.3±0.1*	1.5±0.1*	44.4±2.9
	12週	427±7†	1.18±0.02	192.0±3	1.9±0.0	6.7±0.2	3.8±0.2	1.9±0.1	43.3±2.7
	24週	578±7*†	1.48±0.02*	191±4*	2.0±0.0*	7.1±0.7	4.3±0.4	2.0±0.0*	40.4±2.4
	32週	678±4†	1.75±0.02	219±4	2.0±0.1	7.6±0.1†	4.8±0.3†	2.0±0.0	36.6±3.5†

Data are mean ± SEM. \*P < 0.05 versus WKY/Izm. †P < 0.05 versus Lean.

表 体重、心重量、血圧、心臓超音波検査所見の経時的変化

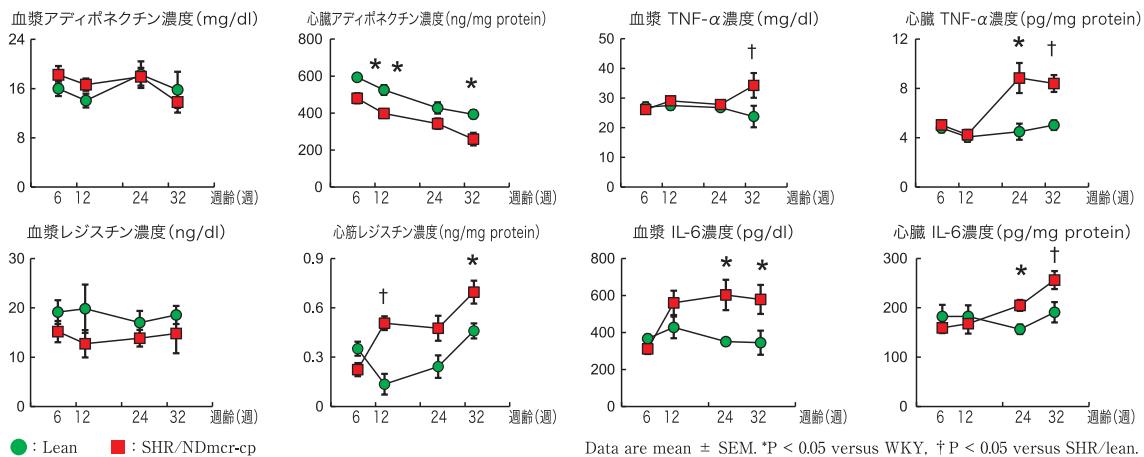


図1. 血漿と心臓のアディポネクチン、レジスチン、TNF- $\alpha$ 、IL-6濃度

経時的にSHR/NDmcr-cpのアディポサイトカインの濃度を検討したところ<sup>5)</sup>、SHR/NDmcr-cpとLeanとの間で血漿アディポネクチン濃度に有意な差はなかったが、6,12,32週齢のSHR/NDmcr-cpで、心臓アディポネクチン濃度は、Leanより有意に低値であった(図1)。心臓レジスチン濃度は、12,32週齢のSHR/NDmcr-cpで、Leanより有意に高値であった。また、血漿TNF- $\alpha$ 濃度は24週齢まで、SHR/NDmcr-cpとLeanとの間で差はなかったが、32週齢のSHR/NDmcr-cpで、Leanより有意に高値であり、心臓TNF- $\alpha$ 濃度は24,32週齢のSHR/NDmcr-cpで、Leanより有意に上昇していた。24,32週齢のSHR/NDmcr-cpで、血漿および心臓IL-6濃度は、Leanより有意に高値であった(図1)。

病理学的な検討では、32週齢のSHR/NDmcr-cpで、同週齢のLeanやWKY/Izmより、血管周囲の線維量は有意に増加していた(図2)。また、左室へのリンパ球やマクロファージの浸潤も32週齢ではLeanに比べ顕著である(図2)。

以上のように、心臓超音波検査や病理学的解析にて、SHR/NDmcr-cpとLeanは、6週齢より心肥大を呈するようになったが、心拡大や心筋への炎症関連細胞の浸潤は32週齢のSHR/NDmcr-cpでのみ観察された。32週齢のSHR/NDmcr-cpで、心臓アディポネクチン濃度の低下と心臓レジスチン、TNF- $\alpha$ 、IL-6濃度が上昇しており、心臓におけるサイトカイン濃度の変化がSHR/NDmcr-cpの心機能低下に関連している可能性が示唆された。このように、SHR/NDmcr-cpはヒトのメタボリック症候群の代謝異常が再現されているメタボリック症候群モデルとして役立つとともに、メタボリック症候群がもたらす心機能障害の研究に有用なモデル動物であると考えられる。

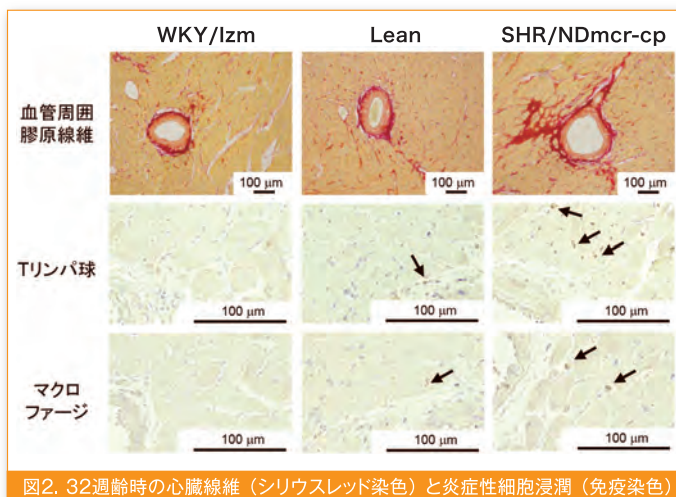


図2. 32週齢時の心臓線維(シリウスレッド染色)と炎症性細胞浸潤(免疫染色)

## 参考文献

- 1) Wilson PW, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;12:3066-3072.
- 2) [http://www.tohoku.ac.jp/japanese/press\\_release/pdf2009/20090204.pdf](http://www.tohoku.ac.jp/japanese/press_release/pdf2009/20090204.pdf)
- 3) Takaya K, et al. Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet* 1996;14:130-131.
- 4) Velasquez MT, et al. Leptin and its relation to obesity and insulin in the SHR/N-corpulent rat, a model of type II diabetes mellitus. *Int J Exp Diabetes Res* 2001;2:217-223.
- 5) Yamaguchi T, et al. Serial changes in adipocytokines and cardiac function in a rat model of the metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40:443-448.
- 6) Mohamed-Ali V, et al. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1145-1158.
- 7) Malavazos AE, et al. Proinflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: Relationship with abnormal fat deposition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:294-302.
- 8) Shibata R, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004;10:1384-1389.