SHRSP5/Dmcrラットにおける循環器系の基礎病態解析

岡山大学大学院保健学研究科 渡辺彰吾、熊崎章太

単純性脂肪肝(NAFL)は、過食や飲酒、ストレスなどが原因で引き起こされ、現在日本人の約10人に 1人が発症している。さらに線維化、炎症が加わると非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)となり、非飲酒者 であるにもかかわらず、アルコール性肝炎に類似した組織像を呈する。高血圧や糖尿病、脂質代謝異常など の生活習慣病が増悪因子と考えられており、肝硬変や肝がんに移行することが大きな問題となっている。それに加えて、心血管系疾患の発症率や死亡率も2倍以上上昇することから、NASHと心血管系疾患を結ぶ臓器連関の解明が重要視されている。そこで我々は、SHRSP5/Dmcrモデルに着目した。本モデルは、2010年に SPF化された新しい疾患ラットであり、NASHの疾患モデルとして注目される一方で、高脂肪食(high fat and high cholesterol diet: HFC)負荷により、脳血管や腸間膜動脈に脂質沈着を呈することが明らかとされている1.20。しかしながら、本モデルはNASHの疾患モデルとしての基礎データは充実しているが、心筋傷害との関連性については未だ解明されていない。そこで、本研究では、SHRSP5/DmcrのNASH病態が心臓・血管系に与える影響について病態解析を行った。

SHR等疾患モデル共同研究会より、雄性のSHRSP5/Dmcr ラット (n=10)、WKY/Izm ラット (n=10) を9 週齢で入手し、以下の4群 (各 n=5) に分けた。stroke-prone (SP) およびHFC 食は8週間にわたって負荷された。

- ·WKY/Izm + SP diet: CONT群
- · SHRSP5/Dmcr + SP diet: SHRSP5群
- · WKY/Izm + HFC diet: CONT+HFC群
- ·SHRSP5/Dmcr + HFC diet: SHRSP5+HFC群

SHRSP5+HFC群でのみ、脂質蓄積による肝臓重量の増加、線維化、肝機能(AST、ALT増加)の悪化が認められ、NASHを発症していることが確認できた。これらの特徴は、CONT+HFC群では認められ

なかったことから、HFC負荷によるものではなく、SHRSP5/Dmcrラットの特性によるものであることがわかった。

心筋においては、 冠動脈周囲(Fig. 1A, B) および心筋間隙(Fig. 1C, D) で有意にしている。 SHRSP5群でした。 SHRSP5群で有がはといた。 SHRSP5群で有がはいるに線維化が、特点に線維化が、特点にはいるにはながれる。 高血圧が原因だと考した。

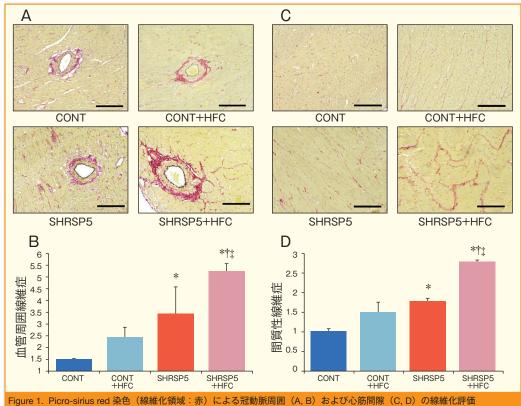


Figure 1. Picro-sirius fed 染色(総維化視域・赤)による成動脈向囲(A, B)および心筋向原(C, D)の総維化評価 Scale bars = 100 μm. All data are means ± SE; n = 5 in each group. * P < 0.05 vs. the CONT group, † P < 0.05 vs. the CONT+HFC group, ‡ P < 0.05 vs. the SHRSP5 group.

えられる。心筋内の炎症も亢進しており、CD68陽性細胞(マクロファージ)の浸潤やIL-6 mRNA、TNF- a mRNA 発現も upregulate されていた。左室の収縮機能と拡張機能を調べたところ(Table 1)、%FS(左室内径短縮率)やEF(左室駆出分画)に代表される左室収縮機能は違いが認められなかったが、左室拡張機

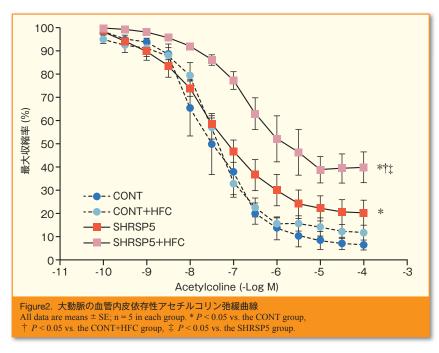
能(IRT:等容弛緩 時間, DcT:急速流 入期減衰時間)は SHRSP5+HFC群 有意に悪化していた。 事実、左室拡張機能 障害の原因となる心 筋の炎症や線維化を このモデルでも証明 することができた。

一方、血管系で は先行研究の通り、 SHRSP5+HFC群 で

	Parameters	CONT	CONT+HFC	SHRSP5	SHRSP5+HFC
収縮機能	左室内短縮率(%FS)	36.7±3.1	37.7±2.5	44.5±6.1	36.3±3.8
	左室駆出分画(EF)	64.4±4.0	65.8±3.1	72.6±6.6	63.8±5.0
	等容収縮時間	21.6±3.9	33.8±2.3	31.6±4.7	40.2±1.6*‡
	心拍出量	49.1±5.0	47.7±4.3	41.3±3.8	28.7±1.7*†‡
拡張機能	等容弛緩時間(IRT)	30.8±2.1	31.4±1.3	57.6±5.4*†	77.3±6.3*†‡
	急速流入期減衰時間(DcT)	42.4±3.4	35.8±2.0	53.0±0.9*†	67.8±2.9*†‡
左室収縮・拡張末期 総機能	収縮·拡張機能総指標	0.61±0.08	0.71±0.12	1.36±0.17*†	2.01±0.22*†‡

Table 1. 心エコーによる左室収縮機能および左室拡張機能の評価 All data are means \pm SE; n = 5 in each group. * P < 0.05 vs. the CONT group, † P < 0.05 vs. the CONT+HFC group, P < 0.05 vs. the SHRSP5 group.

のみ腸間膜動脈に脂質沈着が認められた。この脂質沈着の原因となる血管内皮機能障害を大動脈リング標本で確認したところ(Fig. 2)、SHRSP5+HFC群の血管内皮機能は明らかに障害されていた。SHRSP5群自体もCONT群と比べて弛緩反応が弱かった。CONT群ではHFC負荷による影響は確認されなかった。このように、



大動脈の血管内皮機能障害、腸間膜 動脈での脂質沈着は確認できたもの の、HFC負荷だけでは、冠動脈や大 動脈への脂質沈着は認められず、虚 血性心疾患および左室収縮機能の低 下には進展しなかった。この課題を 克服すべく、現在我々の研究室では、 SHRSP5/DmcrモデルにNO合成酵 素阻害剤であるL-NAMEを投与し、 大動脈への脂質沈着および心筋梗塞 モデルの作成を試みている。NASH と虚血性心疾患を同時に発症する SHRSP5/Dmcrモデルを確立するこ とができれば、両者の臓器連関メカ ニズムを解明できる優れた疾患モデ ルとなる可能性がある。

本研究を進めるにあたり、貴重な御助言をいただきました武庫川女子大学国際健康開発研究所の家森幸男 所長、東海大学 健康学部 森 真理先生に心より感謝申し上げます。

参考文献

1). Kitamori K et al. Environ Health Prev Med. 2011, 17 (3): 173-82.

2). Watanabe S et al. J Atheroscler Thromb. 2018, 25 (5): 439-53.



生産管理部

〒433-8114 浜松市中区葵東3丁目5番1号 TEL&FAX 053-414-0626 E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp

http://www.dmcra.com/

事務局 〒606-8431 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地 国際健寿ビル1F TEL&FAX 075-761-2371 E-mail:dmcra@j.email.ne.jp