

## モデル動物の多動性と収縮期血圧に関する私の見解

MJG心血管研究所 河村 博

学習障害の一つに注意欠如・多動性障害（ADHD, attention deficit hyperactivity disorder）があります。国立精神・神経医療研究センターによれば発達水準からみて不相応に注意を持続させることが困難であったり、順序立てて行動することが苦手であったり、落ち着きがない、待てない、行動の抑制が困難であるといった特徴が持続的に認められ、そのために日常生活に困難が起こってくる状態だと説明しています。学童期の子供の3~7パーセントに見られ男女差では男児に3~5倍多く、成人でも2.5パーセント見られ、男女差は1:1に近づくとされています。高血圧を有する者も2.4~12.4%いるとされます。この疾患の病態や治療の研究には多くのSHRが使用されてきました。

最近、SHRSP/Izmの第1遺伝子の血圧に関する座を移し替えたコンジェニック・ラットが並河教授により作成されました<sup>(1)</sup>。このラットはSHRよりも収縮期血圧が低く、SHRよりも自発運動量の多いのが顕著です。そこで、このモデル動物の特徴について紹介します。無麻酔無拘束のSHRSP/Izm、コンジェニック・ラット（SHRSPwch1.0）、対照としての正常血圧ラット（WKY/Izm）の3種類のラットの3日間の自発運動の連続記録を図1に示します。SHRSP/IzmもSHRSPwch1.0も暗期は勿論のこと、明期でも、著明に自発運動が亢進しており、WKY/Izmよりはるかに多いことが観察されました。特にSHRSPwch1.0の自発運動量が多いことが著明です<sup>(2)</sup>。この自発運動は1日の早期より出現し、自発運動の振幅は大きく長く持続します。またこの自発運動にはサーカディアンリズムと周期の短いウルトラジアンリズムによって構成されています。

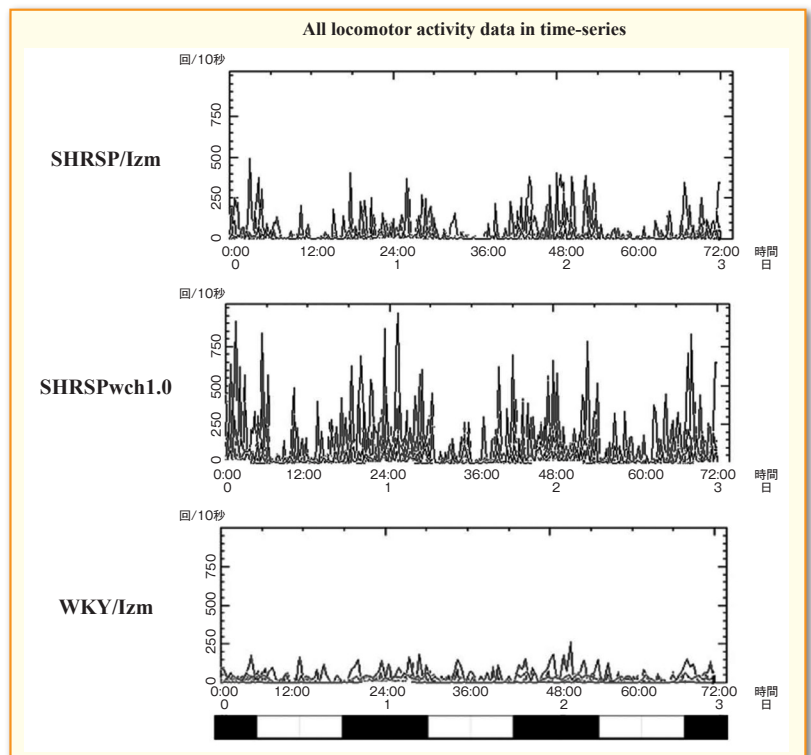


図1. 自発運動量の72時間連続記録  
パネル上よりSHRSP/Izm、SHRSPwch1.0、WKY/Izmの自発運動量。  
最下段の白抜きバー：明期、黒色バー：暗期

	SHRSP/Izm	SHRSPwch 1.0	WKY/Izm	P値
例数	6	10	10	
体重 (g)	268 ± 20	339 ± 15	331 ± 50	0.0001
週令 (週)	17 ± 2	18 ± 2	16 ± 5	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)	229 ± 7	194 ± 7	117 ± 4	0.0098
心拍数 (拍/分)	381 ± 16	310 ± 24	313 ± 30	0.0001
自発運動量 (回/10秒)	18 (4,40)*	58 (23,89)*	4 (1,8)*	0.0010
収縮期血圧明期 (mmHg)	226 ± 14	191 ± 15	113 ± 19	0.0016
収縮期血圧暗期 (mmHg)	229 ± 16	197 ± 15	118 ± 16	0.0034
心拍数明期 (拍/分)	381 ± 32	299 ± 38	283 ± 43	n.s.
心拍数暗期 (拍/分)	391 ± 33	326 ± 37	332 ± 48	0.0149
自発運動量明期 (回/10秒)	5 (2,16)*	18 (6,88)*	3 (1,5)*	n.s.
自発運動量暗期 (回/10秒)	35 (18,77)*	80 (59,107)*	13 (10,15)*	0.0010

表1. 各ラットの生理学的特徴  
平均値±標準偏差、\*中央値（25パーセンタイル、75パーセンタイル）統計処理はノンパラメトリック、Dunn法

SHRSP/Izm、SHRSPwch1.0、WKY/Izmの収縮期血圧、心拍数、自発運動量等の種々のパラメーターを統計処理したものを表1に示します。SHRSPwch1.0の体重はSHRSP/Izmより重いけれども、WKY/Izmとの間には差がありません。SHRSPwch1.0の24時間、明期、暗期の収縮期血圧はSHRSP/Izmより低くWKY/Izmより高いことを示しています。収縮期血圧の高さの順はSHRSP/Izm、SHRSPwch1.0、WKY/Izmであります。一方SHRSPwch1.0の心拍数は明期を除いてSHRSP/Izmより少ないけれども、WKY/Izmとの間には差がありません。特徴的なのはSHRSPwch1.0の自発運動であります。明期を除いてこれらの3種類のラットの中で一番多いことです。自発運動の多さの順はSHRSPwch1.0、SHRSP/Izm、WKY/Izmです。この自発運動の多さはSHRSP/Izmを共通の祖先とするSHRSP/Ngsk、SHRSP/Ezo等でも観察されています。このことは同じ遺伝子が関与しているものと考えております。特にSHRSP/Ezoの自発運動の亢進は高血圧の発症前より出現しており、この時既に注意力欠如、学習障害も認められています。SHRSPwch1.0の性差に関しては作成者によると収縮期血圧も自発運動も雄性の方が雌性より高く、多いということです<sup>(1)</sup>。この性差の特徴はSHRの垂型(SHRSP、SHR/Izm、SHRSP/Ngsk、SHRSP/Ezo等)でも観察されることと考えております<sup>(3)</sup>。日本ではこれらのラットのリソースの維持、保存、活用を目的とし京都大学でナショナルバイオリソースプロジェクトが立ち上げられ、そのホームページがインターネット上に公開されています。

図2に収縮期血圧と自発運動の回帰直線を示します。SHRSP/Izm、SHRSPwch1.0には自発運動量と収縮期血圧には強い相関関係が認められます。しかし、WKY/Izmには自発運動量と収縮期血圧には相関関係が認められません。特にSHRSPwch1.0においては回帰

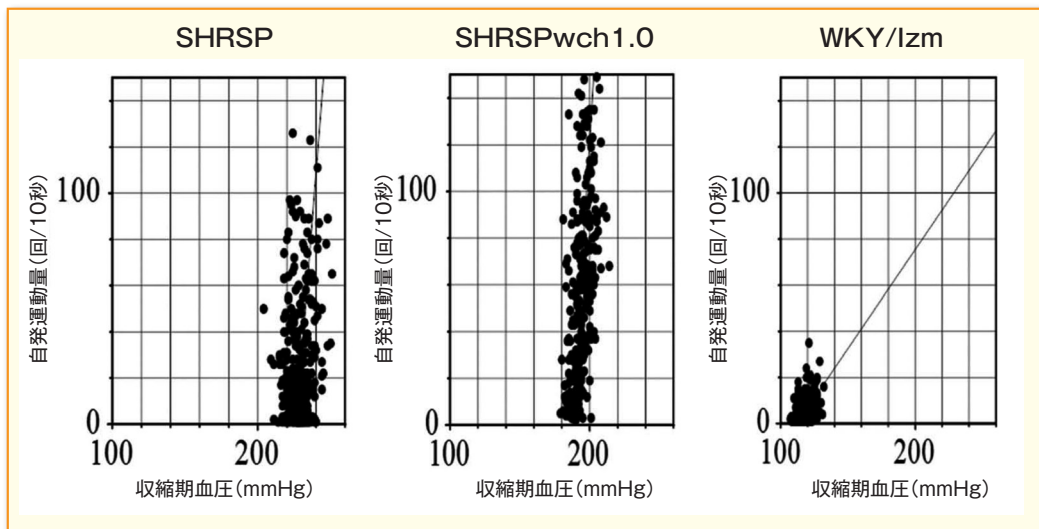


図2.自発運動量と収縮期血圧の相関関係  
回帰直線は Passing-Bablok のノンパラメトリック法で解析、相関係数は Spearman のランクテストで求めた、いずれも  $P < 0.0001$ 。  
SHRSP/Izm :  $Y = -1811 + 8X$ , SHRSPwch1.0 :  $Y = -1851 + 10X$ , WKY/Izm :  $Y = -96 + 1X$ 。  
詳しくは原著参照

直線の勾配は9.87でSHRSP/Izmの8.00より大きいことが明らかです。このことは収縮期血圧対してSHRSPwch1.0では自発運動が大きく応答することを示すものと考えております。SHRSPwch1.0では自発運動が他のラットより亢進しているのが特徴だと考えております。

以上よりコンジェニック・ラット (SHRSPwch1.0) では著明な多動性が特徴であり、しかもSHRSP/Izmより収縮期血圧が低いことから、ADHD研究には最適のモデル動物と考えております。

#### 参 考 文 献

- 1) Nabika T, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000; 27: 251-256.      3) 河村博 他. News Letter. 2010; No.34.  
2) Kawamura H, et al. Clin Exp Hypertens. 2020; 42: 43-51.