

高血圧、脳卒中、肥満のラットモデルは 生活習慣病予防研究の有力な手段

近年、確証に基づく医療（Evidence-based Medicine=EBM）の重要性が唱えられている。治療研究については、ヒトでの確証を得ることは可能であるが、予防効果の立証は極めて困難である。例えば、蛋白質が脳卒中を予防することはSHRSP（脳卒中易発症SHR）によって世界で初めて実証されたが、これをヒトで証明するため、高蛋白食や、逆に低蛋白食の長期摂取が脳卒中の発症におよぼす効果を観察するのは実際にも倫理的にも不可能である。辛じて出来ることは疫学的に高蛋白食や低蛋白食を摂取している地域の脳卒中の発症が異なるか、あるいは蛋白質の摂取が脳卒中のリスクである高血圧に影響するかどうかを実証することである。SHRSPでの実験的予防研究の成果をもとに始められ、世界60地域で実証されてきたWHO-CARDIAC研究では、蛋白質摂取を24時間尿中の窒素排出量（UN）などでみると蛋白質摂取の多い地域では血圧が低く、とりわけ中国などでは脳卒中の年齢調整死亡率も少ないことが証明されてきた。このような疫学的研究によってSHRSPなどモデル動物による予防効果がヒトでも期待出来ることが次々明らかになりつつある。即ち、ヒトの病態と極めて類似したSHRやSHRSPはヒトでは不可能な疾患予防の実験的を証明のための有力な手段といえる。

近年、食品成分の中で予防効果がSHRSPなどモデル動物で最初に得られ、ヒトでもその効果が期待されているのが大豆蛋白質やイソフラボンである。特に、大豆イソフラボンはSHRSP、中でも卵巣を摘出した更年期のモデルで血圧上昇の抑制や骨粗鬆症予防効果が確認された。ヒトでの栄養介入研究でも大豆イソフラボンが更年期の血圧やコレステロールの上昇を抑制し、骨からカルシウムが喪失する際のマーカーであるピリジノリンやデオキシピリジノリンの尿中排出を抑制した。一方、ヒトの疫学研究では24時間尿中イソフラボン排出量を大豆摂取のマーカーとすると、これの多い地域では心筋梗塞の年齢調整死亡率が明らかに低い。このような疫学的な確証がそろっている上に、さらにヒトにおいて可能な短期の栄養介入研究でもモデル動物で確認されたのと同じリスクファクターの改善、すなわち、血圧やコレステロールの低下、骨代謝マーカーの改善が次々証明されてきたので大豆イソフラボンは骨粗鬆症や心筋梗塞の予防効果があると判断出来る。すなわちSHRSPなどは典型的な生活習慣病である高血圧や脳卒中など高血圧性血管障害、さらに骨粗鬆症の予防効果を実施するための実験的研究の有力なモデルといえる。その意味で、高血圧、肥満、糖尿病、骨粗鬆症などSHRやSHRSP関連の様々な特徴ある病態を有する垂系は今後EBMならぬ確証に基づく予防（Evidence-based Prevention EBP）の研究ため益々その重要性が増してきたといえる。

（家森 幸男）

SHR/NDmc-cpラットについて

肥満は糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重要な危険因子であることは周知の事実である。特に動脈硬化性疾患、虚血性心疾患の発症に、4つの因子、上半身（内臓型）肥満、耐糖能異常、高中性脂肪血症、高血圧を併せ持つ病態が大きく関与するとして、Kaplanはこれらを「死の四重奏」と唱えている。

生活習慣病の研究のための動物モデルラットとしては、高血圧症についてはSHR等、肥満に関してはKoletskyラット等、糖尿病に関してはOLETF等が存在するが、現在これら生活習慣



SHR/NDmc-cpラット ホモ(左)とワイルド(右)タイプ

病危険因子を複数併せ持つモデルに興味を持たれている。

SHR/NDmc-cpラットは、肥満と糖尿病の研究のために米国国立衛生研究所（NIH）のHansenによって1988年に確立されたSHR/N-cpを日本に導入したモデル動物である。突然変異で肥満形質 corpulent (cp, Koletsky; 1973) をNIHで系統保存されている高血圧自然発症ラット（SHR/N）への戻し交配によってcp遺伝子が導入された系統である。

cpは正常血圧であるSprague-DawleyとSHR/N交配ストックに由来し、選択的近親交配を数世代にわたって続けた後に、自然発生的に出現した形質であり、遺伝子の変異としてはレプチン受容体遺伝子の細胞外ドメイン763番目のTyrのナンセンス変異が同定されている（Takaya, 1996）。一方SHR/Nは、高血圧を表現型として選択交配により京都大学で開発されたのち兄妹交配13代時にNIHに分与されたラットで（Hansenら; 1983）ヒトの本態性高血圧のモデル動物として広く使用されている。

SHR/NDmc-cpの特徴としてSHR/N由来の自然発症高血圧、cp由来の著明な肥満が表現型として認められる（Hansen, 1988）。高炭水化物飼育によりヒト2型糖尿病類似病変を示す。高炭水化物飼料による飼育で、ヒトのインスリン非依存型糖尿病類似の代謝障害、高インスリン血症、高脂血症、耐糖能低下、および糖尿のような障害が起こった事例が報告されている。SHR等疾患モデル共同研究会での維持コロニーにおいて実施した高炭水化物飼料によるSHR/NDmc-cpの血糖値、血圧値は下表のようである。

（池田 克巳）

		11週齢	13週齢	16週齢
血糖値（平均値, mg/dL）	雄	282	308	300
	雌	95	119	127
血 圧（平均値, mmHg）	雄	188	196	224
	雌	175	192	190

◆ 高炭水化物飼料は生後8週齢時より投与

◆ 参考文献

○Hansen, C.T. 1988. The development of the SHR/N- and LA/N-cp (corpulent) congenic rat strains. Pg. 7-10 in *New Models of Genetically Obese Rats for Studies in Diabetes, Heart Disease, and Complications of Obesity*. Summaries of Workshop Papers and Current Bibliography. C. T. Hansen and O. E. Michaelis IV, eds. Bethesda, Md.: National Institutes of Health.

○Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, Hosoda K, Yamori Y, Nakao K, Koletsky RJ. Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat. Genet.* 1996 Oct;14(2):130-1.

SHR等疾患モデル共同研究会

事務局（発行所）

〒606-8413

京都市左京区浄土寺下馬場町86番地 国際健寿ビル2F

TEL & FAX : 075-761-2371

E-mail: dmcr@kyoto-zaq.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 覚

〒433-8114

浜松市葵東3丁目5番1号

TEL & FAX : 053-414-0626

E-mail: shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp