

SHRの多動性と高血圧

日本歯科大学生命歯学部内科学講座 河村 博、三ツ林 裕巳
北海道医療大学薬学部薬理学講座(病態生理) 平出 幸子、富樫 廣子

SHRは単に血圧が高いだけでなく、自発運動量 (locomotor activity) が多い。すなわち、多動である。今回、SHR およびその亜系が示す多動性と高血圧との関連性について、著者らのデータを交えて、最近の知見を紹介する。

SHRの多動性

SHRが多動性を示すことは既に報告されている¹⁻⁵⁾。多動性は高血圧発症前から認められ、SHRよりもSHRSPの方が更に多動である⁶⁾。また、多動性はWKHA (Wistar-Kyoto-hyperactive rats) やSHRSP/Izm, SHRSP/Ngsk, SHRSP/Ezoといった多くのSHR亜系にも認められている。海外でも、Inherited stress induced hypertensive rats (ISIAH) やSHR亜系 (NIH, Tacomic Farm, Charles River) の多動性が報告されているが、そのリソースは明確ではない。また、これら亜系の遺伝子解析も十分になされていない。日本では種々の動植物におけるリソースの維持・保存・活用を目的としたナショナルバイオリソースプロジェクトが実施されており、ラットのセンターである京都大学大学院医学研究科附属実験動物施設においてSHRとその亜系の表現形質の解析が行われ、その情報はホームページ上に公開されている⁷⁾。

SHRの多動性を更に詳しく解析すると、その程度やパターンには亜系間で差が認められる。たとえば、オープン・フィールド試験におけるSHRSP/Ezoの水平方向の運動量 (crossing) は、SHRSP/IzmやSHRSP/Ngskとは異なり、最初の15分間では対照ラットWKY/Ezoに比較して差はないが、15分以後では明らかな高値を示す(図1 a)⁸⁾。また、ラットに電撃ショックなどの嫌悪刺激を与えると恐怖に対する受動回避応答として“すくみ行動 (フリージング freezing)”が発現するが、SHRSP/Ezoではフリージング持続時間がWKY/Ezoより短い⁶⁾。SHRSP/Ezoの恐怖刺激に対する行動応答の変容は高架式十字迷路試験でも認められ、不安水準の低下を背景とすると衝動的側面を現わしているものと考えられる(図1 b)。加えて、SHRSP/EzoではY字迷路試験における自発的交替行動率の低下が認められることから、注意力の低下が指摘されている(図1 c)⁸⁾。このような行動学的特徴から、SHRSP/Ezoは注意欠如・多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD) の疾患モデルとして注目され、その病因・病態の解明や治療薬の開発・評価に用いられている⁹⁾。これに対して、SHRSP/Izmでは多動性以外のADHD様行動がみられないことは興味深い(図1)。

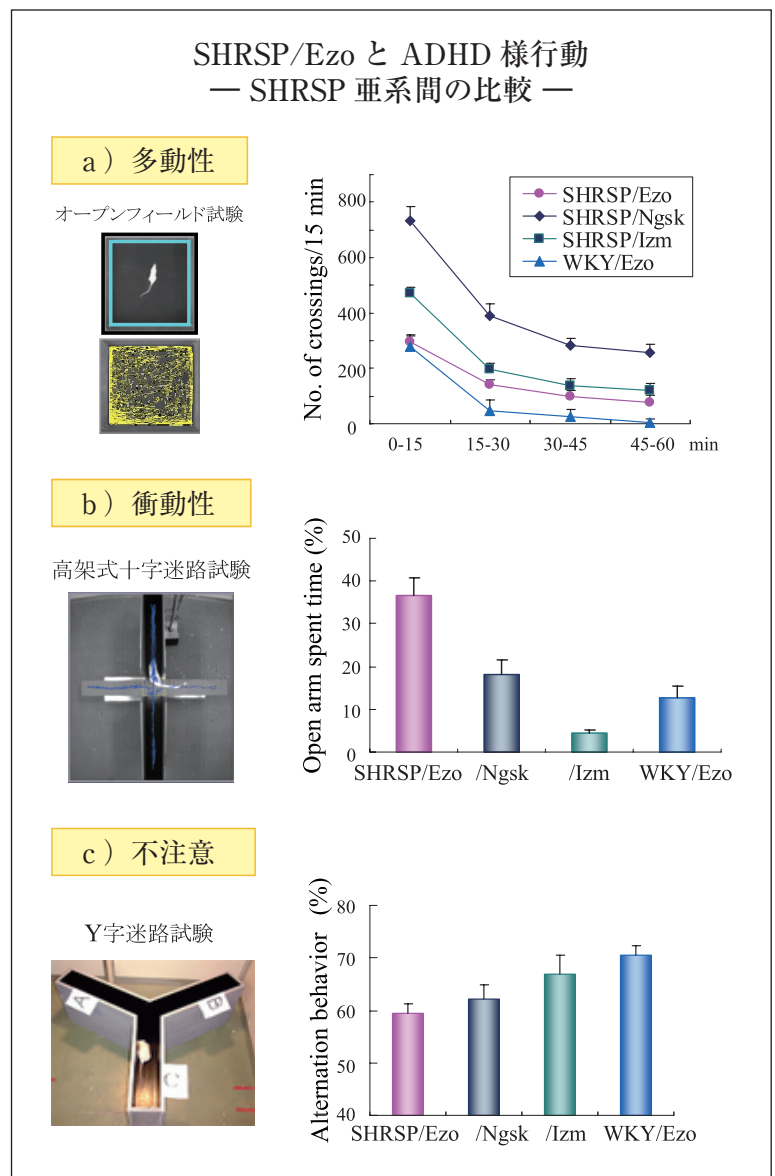


図1

SHRの多動性と高血圧

血圧が定常状態にある時は自発運動量が増加すれば血圧は上昇する。その代表的な例が睡眠時と覚醒時の血圧であり、言い換えれば無意識下と意識下の血圧である。睡眠時、無意識下では血圧は下降し自発運動量はゼロになる（REM睡眠を除く）。しかし、SHRの自発運動量が多いこと（多動性）と高血圧との間には直接の関連がないものと考えられている。それは以下の報告から明白である。すなわち、SHRに降圧薬（hydralazine）を連続投与し血圧を正常血圧レベルまで下げてもその自発運動量は減少しないこと、4週齢からSHRに降圧薬を投与して飼育して血圧を下げていたにも拘わらず自発運動量は減少しないことが報告されている¹⁰⁾。また、SHRを多動性の有無によって分け、それぞれをWKYと交配すると、得られたF2ラットの自発運動量は広範囲に分散しており、血圧のレベルと自発運動量には相関が認められなかった⁴⁾。このことは、多動性と高血圧との間には直接的な関連性がないことを示している。

SHR/Izm、SHRSP/Izm、SHRSPwch1.0等のSHR亜系のゲノム解析が進み、SHRの高血圧に関係するいくつかの遺伝子領域が同定されている。私たちは島根大学の並河教授が開発したWKY/Izmの第1染色体高血圧関連遺伝子領域をSHRSP/Izmの同一領域と置換したコンジニック・ラットSHRSPwch1.0¹¹⁾を用いて、血圧の高さと自発運動量との関係を1ヶ月以上に亘って観察した。SHRSPwch1.0の血圧はSHRSPのそれより低いにも拘わらず、SHRSPwch1.0の自発運動量はSHRSP/Izmの自発運動量より大であった（図2）。また、SHRSPwch1.0では、SHRSP/Izmより明瞭な自発運動量の日内変動が認められた¹²⁾。すなわち、血圧の高さと自発運動量には解離がある。このことは、高血圧と多動性を規定する遺伝子の座が異なることを示唆している。

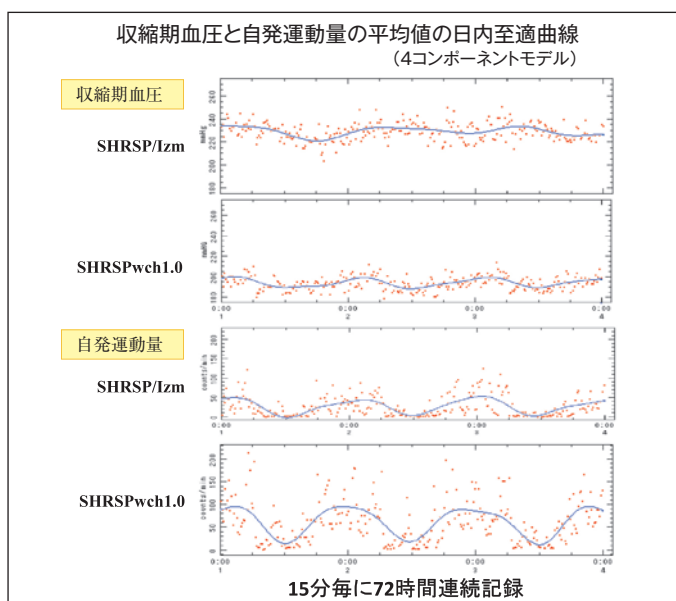


図2

SHRの多動性と中枢神経機構

SHRSP/Ezoでは、海馬を含む皮質-辺縁系、特に、内側前頭前野におけるモノアミン神経系の機能不全が指摘されており^{6, 13)}、行動障害との関連性が推測されている。また、SHRでは青斑核のニューロン活動がWKYより低下しているとの報告もある¹⁴⁾。青斑核から海馬や皮質前頭前野へは、ノルアドレナリン作動性神経が密に投射し、注意や意識レベルを調節している。これらを考え合わせると、多動性を含むSHR亜系の行動変容には、青斑核や皮質-辺縁系を含む脳内モノアミン作動性神経の不全が関与している可能性が推測される。

おわりに

SHR亜系が示す高血圧以外の表現形質の違いが、広い研究領域において注目されている。これまでのゲノム解析から、SHRが示す高血圧と多動性に関わる遺伝子座は異なると考えられる。今後、SHR亜系の表現形質としての行動変容と遺伝的背景との関連性を多角的かつ詳細に検討することによって、エピジェネティクスを視野に入れた新たな研究の展開が期待される。

参考文献

- 1) Knardahl S. et al. Behav Neural Biol. 1979, 27:187
- 2) Cierpial MA, et al. Behav Neural Biol. 1989, 51:203
- 3) Myers MM, et al. Behav Neural Biol. 1982, 34:42
- 4) Hendley ED, et al. Behav Neural Biol. 1986, 45:1
- 5) Wultz. B. et al. Behav Neural Biol 1990, 53:88
- 6) Togashi H. et al. Biogenic Amin, 2004, 18:247
- 7) <http://www.anm.med.kyoto-u.ac.jp//NBR/homejp.htm>
- 8) Ueno KT, et al. Behav Pharmacol. 2002, 13:1
- 9) 富樫廣子他 分子精神医学 2009, 9 (1):102
- 10) Whitehorn D. et Behav Neural Biol 1983, 37:357
- 11) Cui ZH, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003; 30:464
- 12) Kawamura H. et al. Hypertens, 2009, 54:e108
- 13) Hiraide S. al. J Pharmacol Sci, 2010, 112 (Suppl I):170p
- 14) Miyawaki T. et al. Neuroscience Lett 1992,1 37:37