

高血圧モデル動物の各系統と特徴 (3)

発行

SHR等疾患モデル共同研究会

〒604 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地の2 国際健寿ビル2F
TEL&FAX075-761-2371

高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat; SHR) は正常血圧Wistar 京都ラット (Wistar Kyoto Rat; WKY) から分離された系統で、何ら人為的な処置なしに加齢に伴って高血圧を発症 (収縮期血圧が200 mmHg前後まで上昇) する。

SHRはヒトの一次性高血圧に対する最良のモデル動物である。さらに、脳卒中易発症ラット (Stroke-prone SHR; SHRSP) はSHRから選択交配によって分離された近交系である。SHRSPはSHR同様人為的な処置なしに加齢と共に高血圧を発症し、その程度はSHRに比べ重症 (220mmHg以上) で、全例が脳血管障害をおこすので、脳卒中を自然に発症する唯一のモデル動物として世界で広く用いられている。

今回は、SHRSPを用いた実験的心筋梗塞発症について報告致します。

高脂血症SHRSP / Izmを用いた実験的心筋梗塞

最近心筋梗塞の要因として、血管内皮細胞などで一酸化窒素合成酵素によりL-アルギニンを基質として産生される一酸化窒素 (NO) の関与が注目されている。Ikeda^{1) 2)} らによると、高脂血症を誘導したSHRSP/IzmにNO産生阻害剤、ニトロアルギニン (0.023%) 混餌の長期経口投与を施行すると、100%心筋梗塞が起こることが認められた。また、NO産生阻害剤ニトロアルギニンと降圧剤ヒドララジンを併用して高血圧の上昇を実験前の200mmHg以内に抑えても、梗塞の発生は多少減少はするが、完全には抑えられない (この際、無処置の高脂血症SHRSPに心筋梗塞はない)。病理組織学的検索から、この現象は内皮細胞からのNOの産生を抑制することによって血管内皮への血小板の粘着凝集、中膜平滑筋細胞の分裂促進などが起こって、冠動脈の内膜肥厚を導き、血栓形成などと相まって心筋の虚血性変化が促進されたことが伺われる。

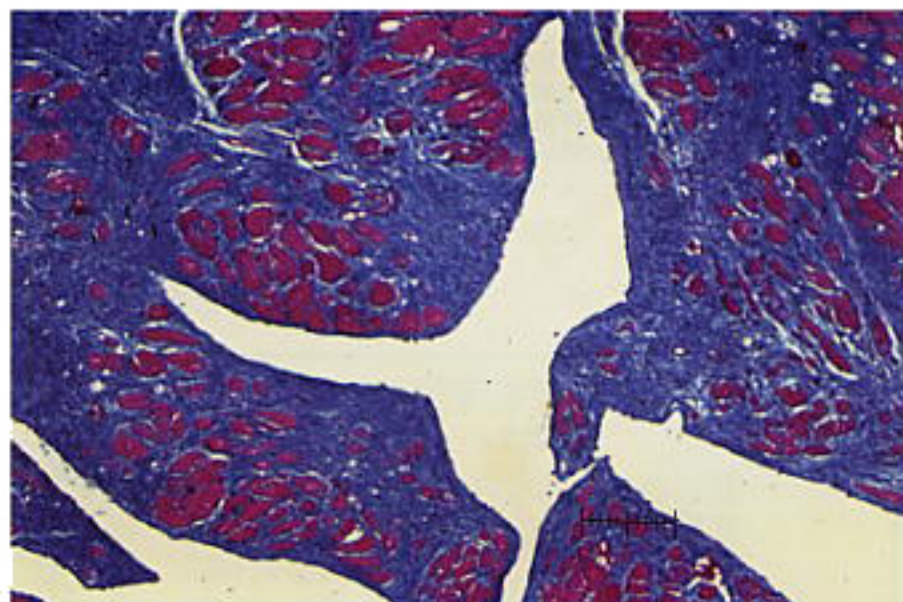
これらの病変は平均3週間程度で全例に再現性よく認められ、NO産生を抑制した高脂血症SHRSPは心筋梗塞のモデル動物として極めて有用であると考えられる。

文献: 1) K. Ikeda et al. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 24(5), 1997.

2) M. Takagi et al. Lab. Invest., 72:174-182, 1995.



心筋壊死をおこしたSHRSP心臓 (青色部、アザン染色)



心筋繊維化 (青色部、アザン染色)

SHR等疾患モデル共同利用のお願い

高血圧及び脳卒中モデル、SHR、SHRSPはこれまでも高血圧性疾患の成因、予防、治療の研究に世界中で賞用されて参りました。

昨年末には疾患モデルとしてはじめてスペースシャトルのクルーと共に宇宙飛行を体験し、高血圧のみならず骨粗鬆症モデルとしても研究に役立ちつつあります。しかしながらこの貴重な疾患モデルの研究も系統、とりわけ対照系統の正常血圧ラット、いわゆるWKYが遺伝的に著しく異なる系が広まったため研究成果の解釈は大きな問題を生じました。

高血圧についても分子遺伝的分析の研究が益々盛んとなって参りました。今日、これらの疾患モデルやその対照系の標準化が最も重要、かつ緊急を要する課題と考え二年にわたる文部省総合研究成果をふまえ、SHR学会の積極的な協力と成人血管病研究振興財団の御支援を得て、SHR等疾患モデル共同研究会（略称「SHR共同研」）を平成6年7月に発足させました。

以来SHRSP/Izm, SHR/Izm, WKY/Izmの各系のSPF化に成功し、厳密な遺伝学的、微生物学的モニタリングをしつつ委託管理生産をして共同研究会員の間で共同利用をすすめて参りました。

これらのモデル動物を用いた昨今の研究の進歩はめざましく、ついに昨年の後半には血圧と関係しない脳卒中遺伝子の座位が推定される（Rubattu et al Nature Genetics Vol13, 429頁1996. Ikeda et al BBRC Vol 229, 658頁1996）など、もはや、単に血圧が高いから高血圧のモデルとして使用するというだけではない重要なモデル動物になりつつあります。

つきましては、これらの高血圧のモデルを用いて国際的にも質の高い研究を推進されようとしているSHR学会の会員の先生方には「SHR共同研」の地道な支援活動を御理解いただき、積極的に御入会下さいまして、信頼のおけるモデル動物を研究に御活用いただきますようお願い申し上げます。

平成9年2月

SHR等疾患モデル共同研究会
会長：京極 方久（東北大名誉教授）

理事（五十音順）

| | | | |
|--------|--------|-------|-------|
| 萩原 俊男 | (大阪大) | 長田 洋文 | (昭和大) |
| 河村 慧四郎 | (大阪医大) | 菅原 努 | (体質研) |
| 鈴木 有朋 | (近畿大) | 芦川 忠夫 | (京都大) |
| 中尾 一和 | (京都大) | 奈良 安雄 | (東亜大) |
| 三須 良貴 | (横浜市大) | 家森 幸男 | (京都大) |

事務局（連絡先） 小川 光枝
〒606 京都市左京区浄土寺下馬場町8-2
国際健寿ビル2F
TEL&FAX 075-761-2371

SHR共同研生産管理部

責任者 土倉 寛

株式会社 船橋農場

千葉県船橋市上山町2丁目465番地

〒273 TEL 0474-38-4165

FAX 0474-30-2885