

疾患モデル動物における加齢に伴う諸変化

SHR等疾患モデル共同研究会 生産管理部 土倉 寛

現在 SHR 等疾患モデル共同研究会（以下「SHR 共同研」という。）で主に分与しているモデル動物は、高血圧を自然発症する SHR/Izm、脳卒中を自然発症する SHRSP/Izm、これらの正常血圧対照ウイスター京都ラット WKY/Izm、更に肥満高血圧のモデル SHR.Cg-*Lepr^{cp}*/NDmcr（別称：SHR/NDmcr-cp と以下表記）及び肥満し脳卒中も発症する SHRSP.Z-*Lepr^{fa}*/IzmDmcr（別称：SHRSP/IDmcr-fa と以下表記）である。

SHR 共同研から現在分与可能な系統の雄性疾患モデル動物（ただし SHR/NDmcr-cp 及び SHRSP/IDmcr-fa は肥満を発症する Homo のみ）の血圧・体重及び摂餌量等の基礎データを報告する。

血圧・体重及び摂餌量等の値は、毎週1回定めた曜日の午前中に実施した測定値の平均値を示す。環境因子も重要であるため、SPF 施設で飼育し、飼料は SHR 系ラット専用（飼料記号名:SP）放射線 10kGy 滅菌飼料、飲水は水道水に塩素添加し pH2.5 ~ 3.0 の調整水を濾水防止のため給水ビンを使用して与え、設定温度 23 ~ 25℃、設定湿度 45 ~ 65%、照明時間（明期 8 : 00 ~ 20 : 00 暗期 20 : 00 ~ 8 : 00）で金網ケージ使用するなど一定条件下で、各系統を同時に飼育開始し、予備飼育を設けて6週齢から測定値の観察を開始した。

血圧測定値

血圧測定機器は、小動物用非観血式自動血圧計 UR-5000 を使用し、エラー表示の無い3回の平均値を記載した。各系統の血圧の測定結果を比べると、(図1)で示すように、コントロールである WKY/Izm の血圧は一定であるのに比べて、SHR/Izm は18週齢頃まで上昇し、250mmHg に達した後ほぼ一定になり、SHRSP/Izm の血圧は、8週齢以降から SHR/Izm よりもさらに急速に上昇し、20週齢頃には300mmHg に達する個体もあり血圧測定が困難な状態で、死亡も観察され始める。SHR/NDmcr-cp の血圧は WKY/Izm と SHR/Izm の中間の値を示して、SHR/Izm 同様に18週齢以降はほぼ一定になる。SHRSP/IDmcr-fa は17週齢以降、急速に血圧の上昇がみられ、30週齢頃に血圧測定が困難な個体が出始め SHRSP/Izm 同様に、死亡も観察された。各系統の平均寿命は随時観察しているが WKY/Izm 117週、SHR/Izm 89週、SHRSP/Izm 36週、SHR/NDmcr-cp 60週、SHRSP/IDmcr-fa 50週であった。血圧測定時は、SHRSP/Izm だけでなく、メタボリックシンドロームモデルである SHR/NDmcr-cp 及び SHRSP/IDmcr-fa において、長時間の加温や無理な保定のストレスによる死亡事故の発生防止に努めた。

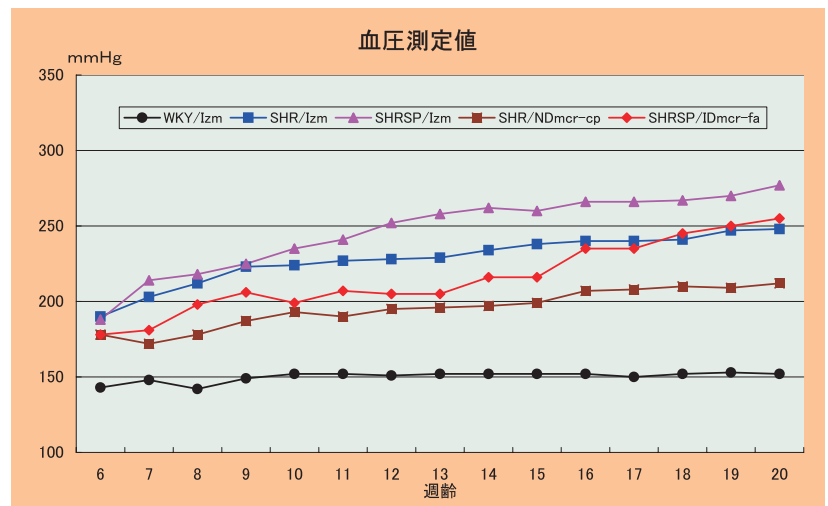


図1

体 重

WKY/Izm、SHR/Izm 及び SHRSP/Izm の3系統は、7週齢頃まで体重の差があまり見られないが、8週齢以降体重差の幅が広がる(図2)。WKY/Izm の体重は、緩やかに増加して500g前後まで達する固体も出てくる。

SHR/Izm の体重は、WKY/Izm よりやや少なく430g前後となり、SHRSP/Izm よりも大きい。SHRSP/Izm の体重は、320g前後に達する個体もあるが、通常は25週齢頃血圧上昇と共に体重が

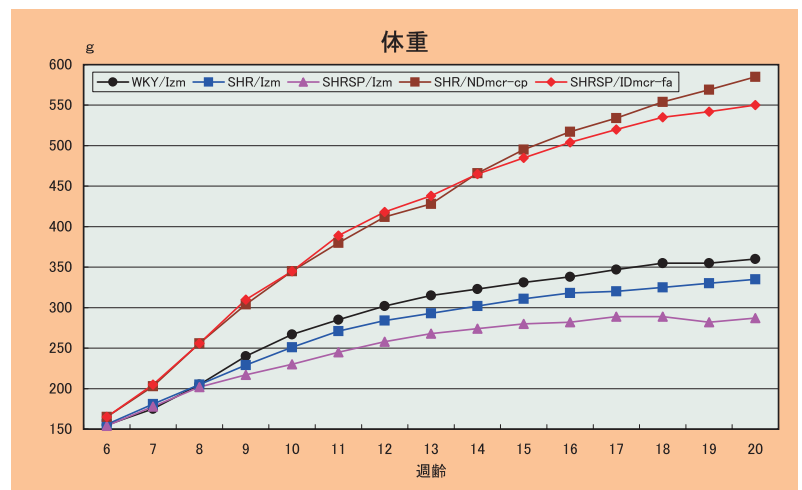


図2

激減し、死亡する個体が増加する。SHR/NDmcr-cp 及び SHRSP/IDmcr-fa は、4 週齢になると目視で Homo 動物の確認が出来る特有の体型になる。しかし、Lean と Hetero の判定は、PCR 検査をしなければならない。SHR/NDmcr-cp は、SHRSP/IDmcr-fa と異なり脳卒中を発症しないため 900 g 前後になる。

摂餌量

摂餌量は、SHRSP/Izm < SHR/Izm < WKY/Izm < SHRSP/IDmcr-fa < SHR/NDmcr-cp の順で摂餌量が増加している (図 3)。また、WKY/Izm、SHR/Izm 及び SHR/NDmcr-cp は、9 週齢頃より一定の摂餌量になるが、一方 SHRSP/Izm、SHRSP/IDmcr-fa は、血圧の上昇に伴い減少している。

摂餌量は、給餌制限や試薬混入濃度の目安として活用出来る。

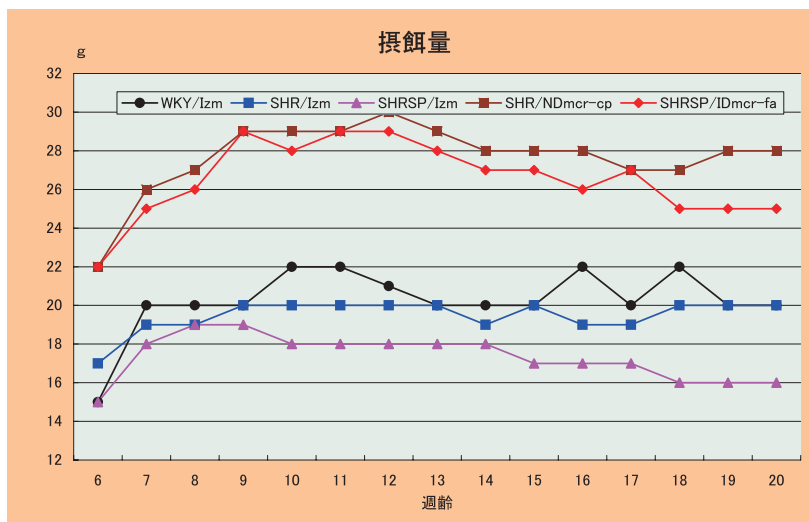


図 3

血液検査

検査項目	系統名	8週齢	12週齢
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WKY/Izm	787 ± 13.5	868 ± 21.7
	SHR/Izm	844 ± 12.7	937 ± 16.2
	SHRSP/Izm	901 ± 21.8	960 ± 31.1
	SHR/NDmcr-cp	838 ± 18.6	906 ± 34.5
	SHRSP/IDmcr-fa	802 ± 42.6	936 ± 30.1
WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	WKY/Izm	101 ± 16.9	92.9 ± 10.0
	SHR/Izm	72.9 ± 9.3	53.9 ± 8.0
	SHRSP/Izm	56.8 ± 10.0	53.1 ± 16.2
	SHR/NDmcr-cp	64.9 ± 15.7	50.4 ± 10.4
	SHRSP/IDmcr-fa	43.4 ± 15.7	68.2 ± 8.9
PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WKY/Izm	95.0 ± 4.48	80.2 ± 3.07
	SHR/Izm	80.1 ± 7.27	74.3 ± 2.13
	SHRSP/Izm	82.2 ± 5.26	66.3 ± 3.36
	SHR/NDmcr-cp	105.3 ± 8.50	94.2 ± 9.88
	SHRSP/IDmcr-fa	72.7 ± 6.07	61.5 ± 1.71
HCT (%)	WKY/Izm	47.2 ± 1.01	49.0 ± 0.91
	SHR/Izm	49.1 ± 0.91	49.5 ± 0.89
	SHRSP/Izm	49.6 ± 0.84	50.8 ± 1.62
	SHR/NDmcr-cp	50.4 ± 1.28	48.3 ± 2.03
	SHRSP/IDmcr-fa	46.8 ± 1.83	49.2 ± 1.48
MCV (fL)	WKY/Izm	60.0 ± 0.59	56.5 ± 0.77
	SHR/Izm	58.1 ± 0.43	52.8 ± 0.29
	SHRSP/Izm	55.0 ± 0.98	52.9 ± 0.19
	SHR/NDmcr-cp	55.4 ± 0.96	53.3 ± 0.90
	SHRSP/IDmcr-fa	58.4 ± 1.46	52.5 ± 0.84
MCH (pg)	WKY/Izm	20.3 ± 0.16	18.3 ± 0.13
	SHR/Izm	18.7 ± 0.24	16.5 ± 0.038
	SHRSP/Izm	17.5 ± 0.18	16.7 ± 0.23
	SHR/NDmcr-cp	18.2 ± 0.32	16.6 ± 0.49
	SHRSP/IDmcr-fa	18.3 ± 0.51	17.0 ± 0.16

表 1

血液学的検査は、約 16 時間の絶食後、エーテル麻酔下で腹大動脈より採血した血液に抗凝固剤 (Anglot/ET: アズウェル) を添加し、自動分析装置 (Coulter counter T-660: ベックマンコールター) を用いて測定した一部を示す (表 1)。

赤血球数 (RBC) は、WKY/Izm に比べ他の 4 系統が高値を示し、白血球数 (WBC) は、WKY/Izm が他の 4 系統より高値を示した。血小板数 (PLT) は、加齢週齢に伴い 5 系統とも減少傾向を示している。ヘマトクリット値 (HCT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH) で系統間の差がみられなかった。

系統維持

系統維持は、同腹兄妹交配で、2 産次にえられた仔を対象に雌雄とも 8 週齢~12 週齢の間に 3 回の血圧及び体重測定を実施しその特性にあった個体を選抜、同時に SHR 共同研で定めたサテライトマーカの検査をして、共に適合した個体を次世代種親として使用する。また、SHRSP/Izm については、脳卒中が発症することを確認するため種親は自然死するまで飼育管理している。

(付記)

SHR 共同研と生産飼育委託契約先の日本エスエルシー株式会社とが共同で作成したデータを使用した。