

SHRSP5/Dmcrラットにおける循環器系の基礎病態解析

岡山大学大学院保健学研究科 渡辺彰吾、熊崎章太

単純性脂肪肝 (NAFL) は、過食や飲酒、ストレスなどが原因で引き起こされ、現在日本人の約10人に1人が発症している。さらに線維化、炎症が加わると非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) となり、非飲酒者であるにもかかわらず、アルコール性肝炎に類似した組織像を呈する。高血圧や糖尿病、脂質代謝異常などの生活習慣病が増悪因子と考えられており、肝硬変や肝がんに移行することが大きな問題となっている。それに加えて、心血管系疾患の発症率や死亡率も2倍以上上昇することから、NASHと心血管系疾患を結ぶ臓器連関の解明が重要視されている。そこで我々は、SHRSP5/Dmcrモデルに着目した。本モデルは、2010年にSPF化された新しい疾患ラットであり、NASHの疾患モデルとして注目される一方で、高脂肪食 (high fat and high cholesterol diet: HFC) 負荷により、脳血管や腸間膜動脈に脂質沈着を呈することが明らかとされている^{1,2)}。しかしながら、本モデルはNASHの疾患モデルとしての基礎データは充実しているが、心筋傷害との関連性については未だ解明されていない。そこで、本研究では、SHRSP5/DmcrのNASH病態が心臓・血管系に与える影響について病態解析を行った。

SHR等疾患モデル共同研究会より、雄性のSHRSP5/Dmcrラット (n=10)、WKY/Izmラット (n=10) を9週齢で入手し、以下の4群 (各n=5) に分けた。stroke-prone (SP) およびHFC食は8週間にわたって負荷された。

- ・WKY/Izm + SP diet: CONT群
- ・WKY/Izm + HFC diet: CONT+HFC群
- ・SHRSP5/Dmcr + SP diet: SHRSP5群
- ・SHRSP5/Dmcr + HFC diet: SHRSP5+HFC群

SHRSP5+HFC群でのみ、脂質蓄積による肝臓重量の増加、線維化、肝機能 (AST、ALT増加) の悪化が認められ、NASHを発症していることが確認できた。これらの特徴は、CONT+HFC群では認められなかったことから、HFC負荷によるものではなく、SHRSP5/Dmcrラットの特長によるものであることがわかった。

心筋においては、冠動脈周囲 (Fig. 1A, B) および心筋間隙 (Fig. 1C, D) で有意に心筋線維化が進行していることがわかった。SHRSP5群でもCONTに比べて有意に線維化領域が増加したが、それはSHR系統特有の高血圧が原因だと考

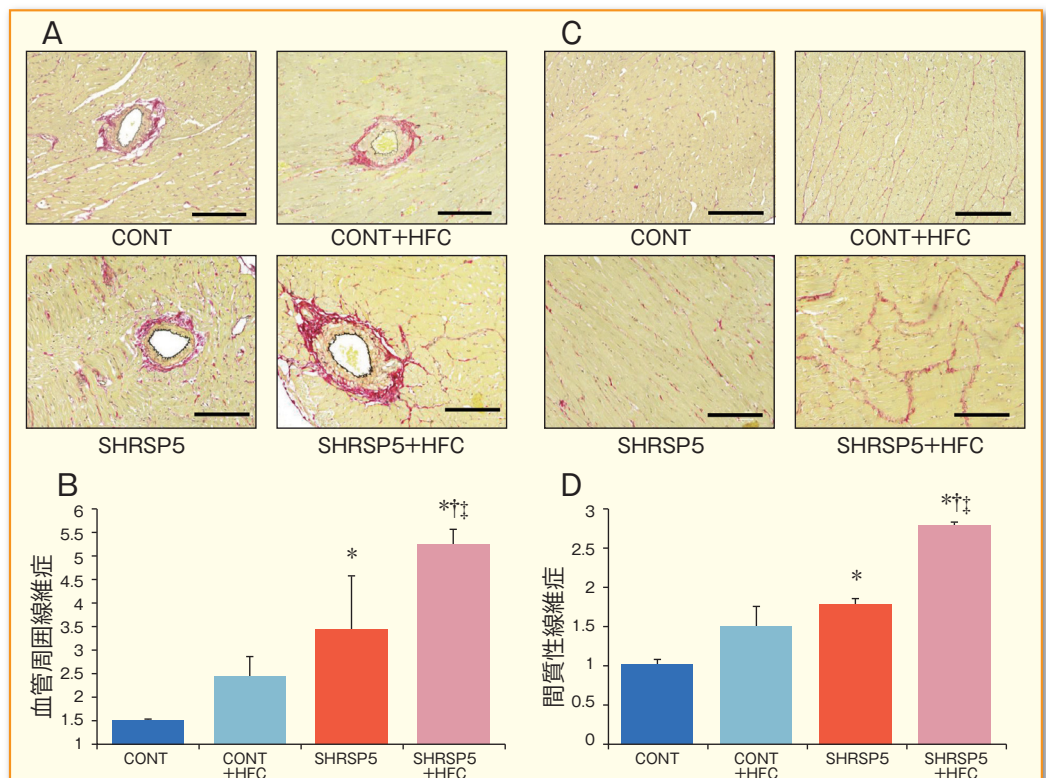


Figure 1. Picro-sirius red 染色 (線維化領域: 赤) による冠動脈周囲 (A, B) および心筋間隙 (C, D) の線維化評価
Scale bars = 100 μ m. All data are means \pm SE; n = 5 in each group. * $P < 0.05$ vs. the CONT group, $\dagger P < 0.05$ vs. the CONT+HFC group, $\ddagger P < 0.05$ vs. the SHRSP5 group.

えられる。心筋内の炎症も亢進しており、CD68陽性細胞（マクロファージ）の浸潤やIL-6 mRNA、TNF- α mRNA発現も upregulate されていた。左室の収縮機能と拡張機能を調べたところ（Table 1）、%FS（左室内径短縮率）やEF（左室駆出分画）に代表される左室収縮機能は違いが認められなかったが、左室拡張機能（IRT：等容弛緩時間、DcT：急速流入期減衰時間）はSHRSP5+HFC群で有意に悪化していた。事実、左室拡張機能障害の原因となる心筋の炎症や線維化をこのモデルでも証明することができた。

一方、血管系では先行研究の通り、SHRSP5+HFC群で

のみ腸間膜動脈に脂質沈着が認められた。この脂質沈着の原因となる血管内皮機能障害を大動脈リング標本で確認したところ（Fig. 2）、SHRSP5+HFC群の血管内皮機能は明らかに障害されていた。SHRSP5群自体もCONT群と比べて弛緩反応が弱かった。CONT群ではHFC負荷による影響は確認されなかった。このように、

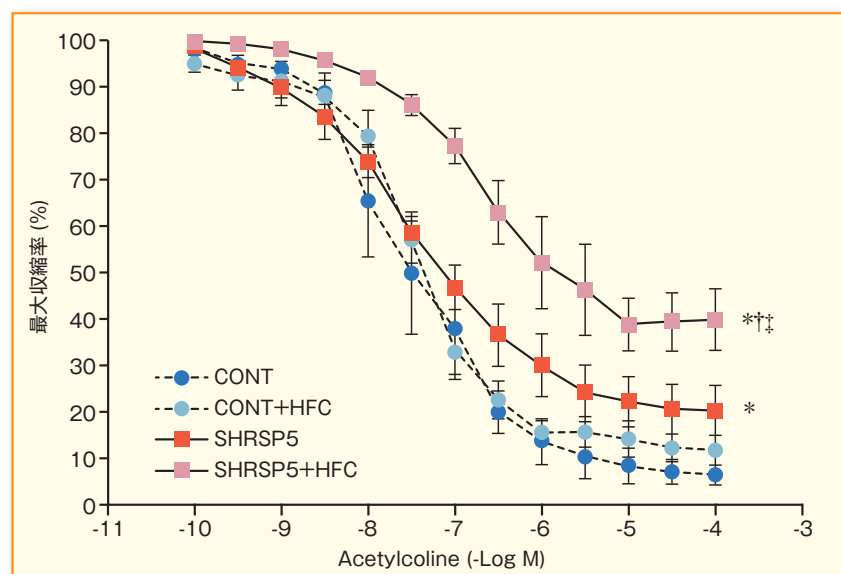


Figure2. 大動脈の血管内皮依存性アセチルコリン弛緩曲線
All data are means \pm SE; n = 5 in each group. * $P < 0.05$ vs. the CONT group, † $P < 0.05$ vs. the CONT+HFC group, ‡ $P < 0.05$ vs. the SHRSP5 group.

本研究を進めるにあたり、貴重な御助言をいただきました武庫川女子大学国際健康開発研究所の家森幸男 所長、東海大学 健康学部 森 真理先生に心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1). Kitamori K et al. Environ Health Prev Med. 2011, 17 (3): 173-82.
- 2). Watanabe S et al. J Atheroscler Thromb. 2018, 25 (5): 439-53.