

トピックス

肥満・高血圧自然発症ラットSHR/NDmcr-cp

武庫川女子大学健康未来学講座

山本 潤子, 池田 克巳

就実大学薬学部

奈良 安雄

循環器疾患予防国際共同研究センター

家森 幸男

はじめに

肥満, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病はそれぞれ単独で心血管障害の危険因子であり, これらの病態を複数合併したメタボリックシンドロームにおいては, 相加的・相乗的に危険度は上昇する. 本稿においては近年わが国で共同利用可能となった肥満・高血圧自然発症ラットSHR/NDmcr-cpについて特徴を概説する.

1. SHR/NDmcr-cpの由来

1997年, 高血圧自然発症ラット(SHR)と正常血圧ラット(SD)との交配の過程で肥満形質cpを持つSHRが突然変異により出現した(Obese SHR, Koletsky rat, SHROB)¹⁾. さらに, 国立衛生研究所(NIH)で, 親系統であるSHR/Nに戻し交配がなされ, cp遺伝子以外を排除したコンジェニックラットが作製された(SHR/N-cp)²⁾. 当時

このラットの肥満原因遺伝子cpの詳細は不明であったが, 同じく肥満自然発症ラットとして知られていたZucker fatty (fa/fa) ratとの交配実験の結果より, cpはfaと同じ遺伝子の変異であることが示され, faに対してfa^kと命名された³⁾.

1996年, われわれはKoletskyより肥

満SHRを譲渡され, レプチン遺伝子発現亢進と血中レプチン濃度著増を示した⁴⁾. また, 京都大学のTakayaにより, 肥満の原因がレプチン受容体遺伝子のナンセンス変異であることが明らかとなった⁵⁾.

fa^kとcpは同じであるがKoletsky維持系統であるKoletsky(fa^k/fa^k)ratとNIH維持系統SHR/N-cp ratはバックグラウンドの相違より完全に同一系統とは言えず, 使用に際しては注意が必要である.

SHR/NDmcr-cpはわれわれが1998年にNIHより分与を受け, SHR等疾患モデル共同研究会*に委託してSPF化, 近郊系として系統維持されており, SHR/N-cpの垂系であることより, SHR/NDmcr-cp(cp/cp)ratと命名された. (*SHR等疾患モデル共同研究会 担当: 土倉 寛)Tel&Fax 053-414-0626]

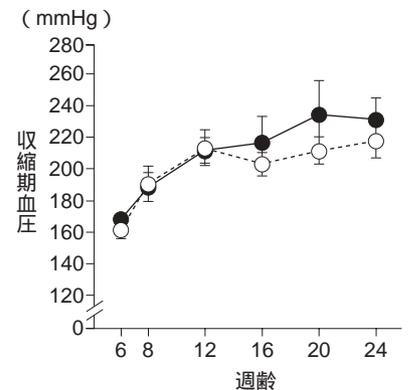
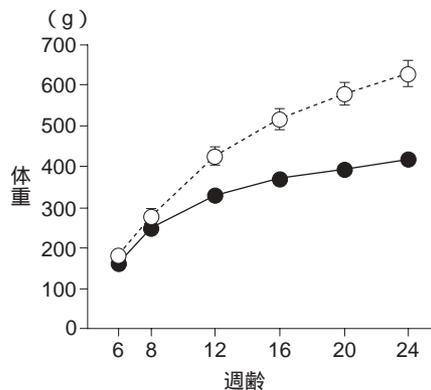


図 週齢変化にともなう体重・収縮期血圧の変化
肥満, 非肥満ラット各5匹の平均±S.D.を示す.
○肥満SHR/NDmcr-cp, ●非肥満同胞.

表 メタボリックパラメータの比較

	6週齢				18週齢			
	糖 (mg/dl)	インスリン (ng/ml)	中性脂肪 (mg/dl)	総コレステロール (mg/dl)	糖 (mg/dl)	インスリン (ng/ml)	中性脂肪 (mg/dl)	総コレステロール (mg/dl)
非肥満同胞	113±6	0.8±0.5	66±7	57±7	107±7	2.0±0.4 [#]	69±11	87±12 [#]
肥満SHR/NDmcr-cp	171±26	6.1±2.5 [*]	159±33 [*]	101±28 [*]	193±36 ^{*#}	14.5±2.5 ^{*#}	574±127 ^{*#}	149±16 ^{*#}

肥満, 非肥満ラット各5匹の平均±S.D.を示す. *p<0.05 vs. 非肥満同胞, #p<0.05 vs. 6週齢.

2. SHR/NDmcr-cpの特徴

肥満SHR/NDmcr-cp ratは6週齢で既に非肥満同胞と比較して有意な高血圧・高体重を呈し, 加齢にともなって高血圧, 肥満は顕著になる(図)。また, 表に示すように, 肥満の進展にともなって血中パラメータの増悪が認められ, 典型的なメタボリックシンドロームの病態を示すようになる。

まとめ

近年われわれは脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)にレプチン受容体遺伝子異常 fa を導入したコンジエニック系統SHRSP(fa/fa)ratを開発した⁶⁾。SHRSP(fa/fa)ratはSHR/NDmcr-cpと比較してさらに重

症の高血圧を発症する。これらの2系統の肥満・高血圧モデルにおいては加齢にともなってヒト糖尿病性腎症と類似した病変や, 高血圧にともなったさまざまな病変が観察され, 生活習慣病研究の有用なツールの一つとなることが期待される。

文献

- 1) Koletsky S: Obese spontaneously hypertensive rats a model for study of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol* 1973, 19 : 53 60.
- 2) Michaelis OE 4th, Ellwood KC, Judge JM, et al.: Effect of dietary sucrose on the SHR/N-corpulent rat: a new model for insulin-independent diabetes. *Am J Clin Nutr* 1984, 39 : 612 618.
- 3) Yen TT, Shaw WN, Yu P: Genetics of obesity of Zucker rats and Koletsky rats. *Heredity* 1977, 38 : 373 377.
- 4) Hiraoka J, Hosoda K, Ogawa Y, et al.: Augmentation of *obese(ob)* gene expression and leptin secretion in obese spontaneously hypertensive rats (obese SHR or Koletsky rats). *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 231 : 582 585.
- 5) Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, et al.: Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nature Genet* 1996, 14 : 130 131.
- 6) Hiraoka-Yamamoto J, Nara Y, Yasui N, et al.: Establishment of a new animal model of metabolic syndrome: SHRSP fatty(fa/fa) rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004, 31, 107 109.