

# 新規メタボリックシンドロームモデルラットとしての SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrラット

日本大学医学部 内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野 上野 高浩、福田 昇

内臓脂肪組織が血圧、糖・脂質代謝を制御し、動脈硬化進展を抑制するなど多種類のアディポサイトカイン分泌を介して多彩な生理作用を発揮している重要な内分泌臓器であることが近年明らかにされた。内臓脂肪組織への脂肪の過剰蓄積による、この制御システムの破綻が、近年注目されているメタボリックシンドロームである。メタボリックシンドロームは内臓脂肪蓄積、高血圧、脂質異常症、糖代謝異常で定義される病態であり、高率に2型糖尿病、虚血性心疾患を発症することが問題となっている。

メタボリックシンドロームはアディポサイトカインの分泌異常が大きな要因となり、さらに他の分子との複雑な相互作用を経て病態を形成する。そのため、メタボリックシンドローム研究においては、その病態を再現する適切な動物モデルが不可欠と考えられる。最適なのはラットやマウスのようなゲノム情報が豊富にある小動物であるが、これまでメタボリックシンドロームの適切なモデルは確立されていない。

武庫川女子大学の池田克己教授のグループは SHRSP/Izm ラットに Zucker fatty ラットのレプチン受容体遺伝子変異を導入したコンジェニックラットを確立して SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr rats と命名した<sup>1)</sup>。このラットは SHRSP/Izm の著明な高血圧にレプチン受容体変異によりもたらされる過食が導入された肥満 SHRSP/Izm となっている。肥満形質の導入により SHRSP/Izm が元々持つ形質とアディポサイトカイン分泌異常との相互作用が生じ、さらに複雑な病態が形成されていると推測される。

我々は、このラットの提供を受け、基本的プロファイルの検討を行った<sup>2, 3)</sup>。表1に示すように SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr は肥満、高血圧を呈し、<sup>(注)</sup>SSPG法にてインスリン抵抗性も亢進していることが示された(表2)。さらに、SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr は Zucker fatty よりも重篤な高中性脂肪血症を示した(表3)。詳細な脂質プロファイルを検討するため、血清リポ蛋白をゲル濾過HPLC法にて解析すると、図1に示すように SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr では VLDL に相当すると考えられるピークはコレステロール、中性脂肪ともに増加していた。

	WKY/Izm	SHRSP/Izm	ZF rats	SHRSP.Z- <i>Lepr<sup>fa</sup></i> /IzmDmcr
体重 (g)	460.0±4.1	348.8±7.5	720.0±8.2 <sup>#</sup>	478.8±41.3 <sup>#*</sup>
収縮期血圧 (mmHg)	120.0±5.5	259.3±14.9	153.3±11.9 <sup>#</sup>	202.6±5.8 <sup>#*</sup>

<sup>#</sup>*P*<0.05 vs SHRSP/Izm, <sup>\*</sup>*P*<0.05 vs ZF (t-test).

表1 WKY、SHRSP/Izm、Zucker fatty、SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrの体重、血圧 (24週齢)

系統	SSPG (mg/dl)	SSPI (mU/ml)
WKY/Izm	113.6 ± 11.6	65.8 ± 9.2
SHRSP/Izm	109.2 ± 6.5	65.8 ± 18.2
ZF rats	390.9 ± 14.0 <sup>#</sup>	152.7 ± 53.5 <sup>#</sup>
SHRSP.Z- <i>Lepr<sup>fa</sup></i> /IzmDmcr	477.9 ± 58.0 <sup>#*</sup>	308.0 ± 48.5 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>*P*<0.05 vs SHRSP/Izm, <sup>\*</sup>*P*<0.05 vs ZF (t-test).

表2 WKY、SHRSP/Izm、Zucker fatty、SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrのSteady-State Plasma Glucose(SSPG) and Steady-State Plasma Insulin(SSPI) 結果 (24週齢)

系統		総コレステロール (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	HDLコレステロール (mg/dl)
SHRSP/Izm	自由摂食下	61.5 ± 2.5	160.7 ± 8.3	44.2 ± 0.2
	空腹時	50.0 ± 2.3	136.3 ± 15.3	42.5 ± 0.3
ZF rats	自由摂食下	159.3 ± 19.6 <sup>#</sup>	360.5 ± 46.8 <sup>#</sup>	108.4 ± 9.6 <sup>#</sup>
	空腹時	142.5 ± 0.8 <sup>#</sup>	140.3 ± 5.4	86.4 ± 1.5 <sup>#</sup>
SHRSP.Z- <i>Lepr<sup>fa</sup></i> /IzmDmcr	自由摂食下	148.5 ± 6.6 <sup>#</sup>	551.5 ± 94.9 <sup>#*</sup>	40.1 ± 4.9
	空腹時	110.7 ± 23.8 <sup>#</sup>	139.4 ± 15.2	32.0 ± 3.3

<sup>#</sup>*P*<0.05 vs SHRSP/Izm, <sup>\*</sup>*P*<0.05 vs ZF (t-test)

表3 WKY、SHRSP/Izm、Zucker fatty、SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrの血清脂質 (24週齢)

(注) SSPG法 (steady state plasma glucose 法) : インスリン抵抗性を評価する方法。Oxteroid acetate により内因性インスリンを抑制した状態で正確にインスリン抵抗性を評価できる。正常値は 100mg/dl 前後。

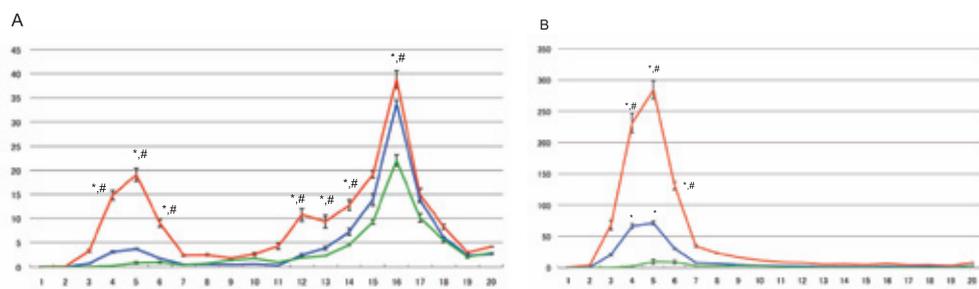


図1 ゲル濾過HPLC法にて解析したSHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr、SHRSP/Izm、Zucker fattyラットのリポ蛋白プロファイル A: コレステロール B: 中性脂肪  
赤線: SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr 青線: Zucker fatty 緑線: SHRSP/Izm  
#: p<0.05 vs Zucker fatty, \*: p<0.05 vs SHRSP/Izm (t-test)

さらに、HDLに近い、粒子サイズの小さいLDL部分の増加も認め、この部位にアポリポタンパクBが含まれていることもウエスタンブロット法にて確認した。この知見はSHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrにおいてメタボリックシンドローム患者でしばしば見られ、冠血管危険

因子として注目されているリポ蛋白であるsmall dense LDLと類似のリポ蛋白が増加している可能性を示すと考えられる。病理学的な検討では、腎臓においてSHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrでは高血圧性の変化と思われる腎動脈の動脈硬化性変化、糸球体硬化を認めた(図2)、膵臓ではZucker fattyラットでよく見られるランゲルハンス島の腫大、繊維化が認められた(図3)。精巣上脂肪の脂肪細胞のサイズの増大も認められた。

以上のようにSHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrはSHRSP/Izmの持つ高血圧の形質に肥満、高脂血症、インスリン抵抗性が加わっており、病理学的にも、高血圧性の変化と肥満による変化を併せ持っていた。さらに脂質プロファイルにおいてもメタボリックシンドロームに特徴的なリポ蛋白と類似した特徴を持っていることが明らかになった。これらのことより、SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrは、メタボリックシンドロームの代謝異常が再現されているモデルと考えられ、今後、メタボリックシンドロームの病態研究や各種アディポサイトカインの機能研究などに有用な動物であると考えられる。

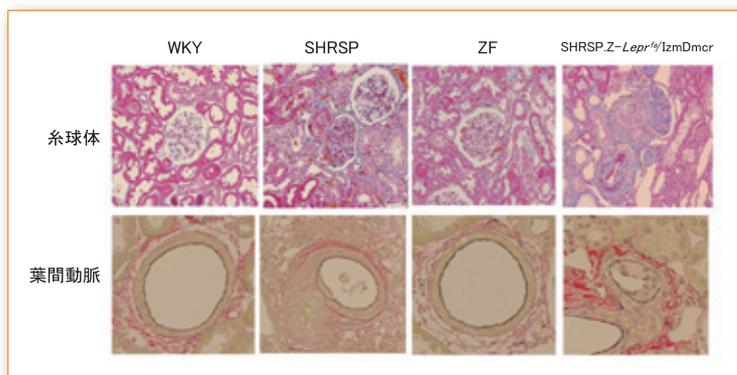


図2 24週齢WKY, SHRSP/Izm, Zucker fatty, SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrの腎病理組織所見(HE染色、EV染色)

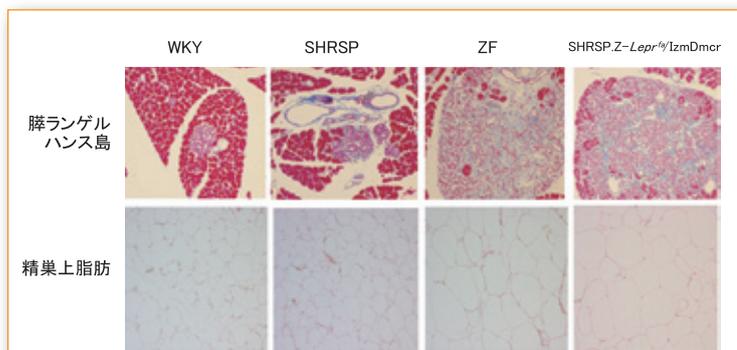


図3 24週齢WKY, SHRSP/Izm, Zucker fatty, SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcrの膵臓および精巣上脂肪病理組織所見(HE染色)

#### 参考文献

- 1) Hiraoka-Yamamoto J, Nara Y, et al. Establishment of a new animal model of metabolic syndrome: SHRSP fatty (fa/fa) rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 31: 107-9, 2004.
- 2) Ueno T, Fukuda N et al.: Cardiovascular remodeling and metabolic abnormalities in SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr rats as a new model of metabolic syndrome. *Hypertension Research*, 31: 1021-1031, 2008.
- 3) Ueno T, Fukuda N et al.: Atherogenic dyslipidemia and altered hepatic gene expression in SHRSP.Z-*Lepr<sup>fa</sup>*/IzmDmcr rats. *International Journal of Molecular Medicine*, 23: 313-320, 2009.