

WHHLMI ウサギ—臨床応用への架け橋—

塩見 雅志

神戸大学大学院医学研究科附属動物実験施設

脂質代謝異常や動脈硬化および関連する研究に疾患モデル動物は大きく貢献してきた。ヒトに外挿できる研究結果を得るためには、最終表現型のみならず、疾患の発生機序や関連するタンパク（酵素）の発現がヒトに類似していることが重要である。神戸大学では、1973年に発見した高脂血症を示す突然変異ウサギを系統化し、1980年にWHHL ウサギとして確立した。その後の系統開発で冠動脈に重度の動脈硬化が発生し、心筋梗塞を発症するWHHLMI ウサギを開発した。WHHLMI ウサギのリポタンパク代謝はヒト家族性高コレステロール血症ホモ接合体に類似し、標準飼料の給与で冠動脈や大動脈に発生する動脈硬化病変はヒトの病変に類似し、冠動脈病変の進行に伴う心筋虚血によって心筋梗塞を自然発症する。このような特性を活用して、リポタンパク代謝や動脈硬化病変の発生機序の解明、あるいはスタチンをはじめとする脂質低下剤の開発、脂質低下剤等の動脈硬化発生・進展・不安定化の抑制作用の確認や動脈硬化のイメージング技術の開発などに貢献してきた。急性冠症候群の発症には、冠動脈の不安定プラークの破綻が重要と考えられているが、WHHLMI ウサギにおいても、冠スパズムを誘発することによって、狭心症様発作や冠動脈病変の破綻を誘発できることが確認された。さらに興味深いことに、血清脂質値や大動脈病変の程度が同程度であっても冠動脈病変の程度に大きな個体差があることが確認され、冠動脈の走行の関与やリポドーム解析で関連する脂質分子種があることが示唆された。WHHL ウサギを用いたリポタンパク代謝、動脈硬化発症機序、スタチンの開発などの研究は、ヒトにおいても再現性が認められている。

WHHL/WHHLMI ウサギは国内外の研究者に広く使用され、脂質代謝や動脈硬化等の研究の推進に貢献してきた。疾患モデル動物の開発は、基礎研究者と臨床研究者との共同研究を加速する。そのためには、開発した疾患モデル動物の特性とヒト疾患の異同を明らかにすることが重要であろう。実験動物の種差の解明が医学研究の推進には不可欠であり、今も昔も変わらない実験動物研究者に課せられたテーマの一つであろう。