

肥満・高血圧自然発症ラット SHR/NDmcr-cp における DNA チップによる遺伝子発現の検討

○安井菜穂美¹、山本潤子¹、池田克巳¹、三木知博²、根岸裕子³、北森一哉³、奈良安雄⁴、家森幸男⁵

(武庫川女子大学健康未来学講座¹、武庫川女子大学薬学部²、3 金城学院大学生活環境学部³、就実大学薬学部⁴、循環器疾患予防国際共同研究センター⁵)

SHR/NDmcr-cp (CP) は摂食抑制ホルモンであるレプチンの受容体の細胞内ドメインにナンセンス変異を持ち (Tyr763→Stop)、肥満・高血圧を自然発症する。CP における肥満・高血圧に伴う疾患発症・進展のメカニズムを検討する目的で CP における血中生化学パラメータを検討し、腎臓における遺伝子発現を非肥満同胞と比較・検討した。

14 週齢雄性 CP とその非肥満同胞 (WT) 各 3 匹を用いた。体重、血圧、血中生化学的パラメータ (糖 (Glu)、インスリン (Ins)、中性脂肪 (TG)、総コレステロール (T-cho)、遊離脂肪酸 (FFA) 濃度を測定した。また、組織重量を測定した。遺伝子発現の解析には Rat Genome U34A (Affymetrix Inc, USA) を用いた。

14 週齢 CP および WT はいずれも高血圧であった (WT: 228 ± 12 mmHg, CP: 221 ± 13 mmHg)。CP の体重は WT の 1.2 倍以上の有意に高値であった (WT: 336 ± 25 g, CP: 417 ± 10 g, $p < 0.01$)。CP で脂肪組織重量の著増が認められた。CP では Glu、FFA は WT と比較して高い傾向にあり (Glu; WT: 132 ± 23 mg/dl, CP: 183 ± 51 mg/dl, FFA; WT: 0.69 ± 0.15 mEq/l, CP: 1.18 ± 0.27 mEq/l, n.s.)、Ins (WT: 0.8 ± 0.1 ng/ml, CP: 13.0 ± 0.8 ng/ml, $p < 0.0001$)、TG (WT: 31 ± 7 mg/dl, CP: 652 ± 57 mg/dl, $p < 0.0001$)、T-cho (WT: 80 ± 3 mg/dl, CP: 185 ± 11 mg/dl, $p < 0.0001$) は有意に高値であった。CP の腎臓では 42 個の遺伝子発現が WT と比較して亢進しており、75 個の遺伝子発現が WT と比較して減少していた。

14 週齢 CP で既に高血圧、肥満および血中生化学パラメータの増悪が認められた。また、腎臓における遺伝子発現が非肥満同胞の WT と異なっており、これらの変化が CP でのメタボリックシンドロームの病態の発症・進展および臓器障害に関与している可能性が示唆された。