

研究種目	■奨励研究助成金	□研究成果刊行助成金
	□21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	□21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	「やせ」の表現型に適した脳卒中予防法の確立	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部薬理学教室・大島 佳奈 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

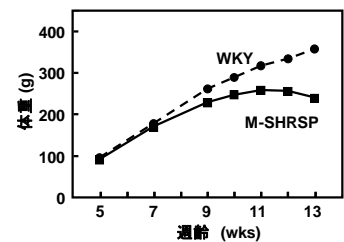
悪性脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (Malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats: M-SHRSP) は、重症の高血圧を早期から発症し、生後約 13 週齢でほぼ全例が脳卒中を発症する。本研究では M-SHRSP を用いて、「やせ」の表現型に適した脳卒中予防法検討にむけた基礎的研究をおこなった。

2. 研究経過及び成果

① M-SHRSP の基本的性質を明らかにするため、M-SHRSP および対照の正常血圧ラット (Wistar Kyoto rats: WKY) を用いて検討をおこなった結果、以下の知見を得た。

- M-SHRSP は WKY に比べ若齢より体重が小さく、成長に伴う体重増加も緩やかであった (図 1)。
- また M-SHRSP は、精巣上体周囲脂肪重量、皮下脂肪重量も有意に低値であった。
- M-SHRSP は若齢より急激な血圧上昇が認められ、11 週齢で収縮期血圧は 250mmHg を超えた (図 2)。
- M-SHRSP は 10 週齢より 13 週齢までにはほぼ全例が脳卒中を発症した (図 3)。
- M-SHRSP は WKY に比べ、血清コレステロール、トリグリセリドが有意に低値であった。
- グルコース負荷試験を行ったところ、M-SHRSP にはインスリン分泌低下による耐糖能異常が認められた。

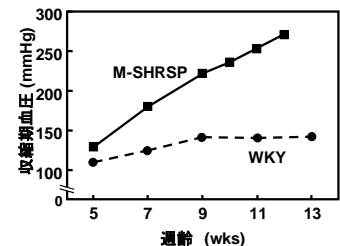
(図1) 体重



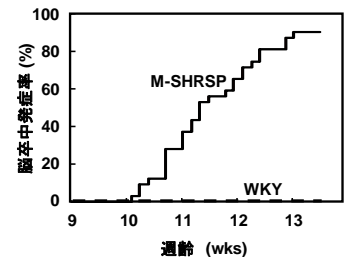
② M-SHRSP に対して介入試験をおこなった結果、以下の知見を得た。

- M-SHRSP を回転カゴ付きケージで自発的に運動させたところ、脳卒中発症を予防した。
- M-SHRSP に脂質異常症治療薬であるフィブラート薬を投与したところ、脳卒中予防効果が認められた。
- M-SHRSP に対する経口抗糖尿病薬 (スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン誘導体) の混餌投与には、脳卒中予防効果は認められなかった。
- M-SHRSP に対するインスリン持続投与には、脳卒中予防効果は認められなかった。

(図2) 収縮期血圧



(図3) 脳卒中発症率



以上より、M-SHRSP はやせ型の非メタボリックシンドローム型脳卒中モデルであることが明らかになった。M-SHRSP において、自発運動ならびにフィブラート薬の投与が脳卒中発症を予防することが示唆された。さらに詳細な検討をおこない、これらの脳卒中発症予防効果に対する機序について解明したい。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

M-SHRSP について、その他の血清生化学検査値のデータ収集や、脳血管病変の病理学的検索などを、現在、引き続きおこなっている。

今回の検討により明らかになった、M-SHRSP に対するフィブラート薬の投与が脳卒中発症を予防する機序について、今後も検討を続ける。また、脂質異常症治療薬であるスタチン薬なども試行し、脂質代謝をターゲットとした脳卒中発症予防効果を検討する。

さらに、脂質代謝に限定せずターゲット因子の範囲を広げることも視野に入れ、M-SHRSP を用いたターゲット因子に対する介入により、ターゲット因子が脳卒中発症に及ぼす影響を明らかにし、「やせ」の表現型に適した脳卒中予防法の確立を目指した基礎的研究を、今後、続ける計画である。

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
第85回日本薬理学会	口頭発表	2012年3月15日