

P-031

## カニクイザル心疾患モデルにおける赤血球容積分布幅の評価

○小山 久美子<sup>1,2</sup>、中山 駿矢<sup>1,2</sup>、鯉江 洋<sup>1</sup>、石井 勇輝<sup>1,2</sup>、白 仲玉<sup>1,2</sup>、  
伊藤—藤城 康世<sup>1,2</sup>、金山 喜一<sup>1</sup>、山海 直<sup>2</sup>、保富 康宏<sup>2</sup>、揚山 直英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本大学獣医生理・病態生理学研究室、<sup>2</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター

【背景】心疾患はヒトの死因の上位を占める疾患であり、その病態メカニズム解明は新規治療法や創薬において不可欠である。近年、血液検査における全血球計算値のうち、赤血球のばらつきを示す赤血球容積分布幅 (RDW) と心疾患の関係性が示唆されている。本研究ではヒトの疾患モデルとして知られているカニクイザルにおける心疾患と RDW の関連性について評価を行った。【方法】霊長類医科学研究センターにおいて飼育されているカニクイザルのうち、自然発症した拡張型心筋症、弁膜症および実験誘発自己免疫性心筋炎 (EAM) モデルを用いて評価を行った。全個体に対し、心疾患の診断のために心エコー図検査、胸部 X 線、心電図検査、心特異的マーカーを含む血液検査を実施した。また、RDW は全血球計算機を用いた測定および超生体染色を用いた末梢血液塗抹検査による網状赤血球比率の算定を行った。【結果】自然発症した拡張型心筋症、弁膜症および自己免疫性心筋炎モデルは心収縮率の低下などのヒト心疾患と同様の病態を示した。自然発症の心疾患個体では正常個体に比べて RDW 値の上昇傾向がみられた。また、EAM モデルでは炎症がみられた慢性期にかけて RDW 値の増加が認められた。また RDW 値の上昇がみられた個体では同時に赤血球恒数の減少と網状赤血球数の増加が認められた。【結論】これらの結果より、カニクイザルにおける心疾患の指標の一つとして RDW が有用である可能性が示唆された。また、RDW 値の変動には網状赤血球数の変動が伴っていることから赤血球再生の関与が示唆された。

P-032

## カニクイザルにおける糖尿病性心筋症の病態解析

石井 勇輝<sup>1,2</sup>、中山 駿矢<sup>1,2</sup>、鯉江 洋<sup>2</sup>、白 仲玉<sup>1,2</sup>、伊藤—藤城 康世<sup>1,2</sup>、金山 喜一<sup>2</sup>、棟居 佳子<sup>3</sup>、山海 直<sup>1</sup>、保富 康宏<sup>1</sup>、○揚山 直英<sup>1</sup><sup>1</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター、<sup>2</sup>日本大学獣医生理・病態生理学研究室、<sup>3</sup>(社) 予防衛生協会

心疾患は世界各国で重篤な問題であり、その中でも特に心筋症は未だ病態の把握が進んでいない心疾患の一つである。また、糖尿病は多くの合併症を引き起こし多様な疾患の原発となる。さらに近年、その糖尿病が心臓の構造的および機能的障害をきたす糖尿病性心筋症を引き起こすと言う報告が相次いでいる。それら増加の一途を辿る心筋症や糖尿病の新たな病態でもある糖尿病性心筋症の治療法や早期診断法の開発のためには、その原因や病態メカニズムを明らかにする必要がある。しかしながら糖尿病性心筋症はその解析が始められたところであり、適切なモデルも存在せず、その病態の詳細は未だ不明である。従って、近年ではより臨床に即した動物モデルの開発に期待がかかっている。一方、カニクイザルにおいてもヒトに近縁な疾患モデルとして2型糖尿病の報告はあるが糖尿病性心筋症に関する報告は未だない。これまでに我々は霊長類医科学研究センターで飼育管理されている2型糖尿病を自然発症したカニクイザルを精査したところ、糖尿病性心筋症を発症する個体が存在する事を見出し、その病理学的な解析結果を報告した(第65回本学会)。そこで今回それらの個体に心臓超音波検査、MRI検査、心臓ホルモン検査、動脈血液ガス測定や各種血液検査等の臨床病理学的検査を行い、さらなる病態解析を行った。その結果、心室の拡張所見や左室機能不全、心臓ホルモンやHbA1cの上昇と言う糖尿病性心筋症に特有の病態を呈することが確認された。これらの所見は、ヒトの糖尿病性心筋症の病態と一致することから、カニクイザルにおける糖尿病性心筋症がヒト疾患を忠実に反映している事が示唆された。従って2型糖尿病から糖尿病性心筋症を自然発症するカニクイザルはヒトの糖尿病性心筋症の適切なモデル動物として有用であると言う事が明らかとなった。今後はさらに脾臓と心臓の炎症、免疫反応に着目した解析を行い、よりモデルとしての有用性を探りたい。

P-111

## カニクイザルを用いた自己免疫性心筋炎における長期病態評価

○中山 駿矢<sup>1,2</sup>、鯉江 洋<sup>1,2</sup>、石井 勇輝<sup>1,2</sup>、白 仲玉<sup>1,2</sup>、伊藤一藤城 康世<sup>1,2</sup>、  
棟居 佳子<sup>3</sup>、金山 喜一<sup>1</sup>、山海 直<sup>2</sup>、保富 康宏<sup>2</sup>、揚山 直英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本大学獣医生理・病態生理学研究室、<sup>2</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター、  
<sup>3</sup>予防衛生協会

先進各国におけるヒトの死因の多くを占める心疾患の中で、特に患者数も多く、治療難度の高いものが心筋症である。心筋症は古くから知られているものの、その研究は病態の複雑さなどからその原因や病態機序に多くの障壁を抱えている。近年、心筋症の一種である拡張型心筋症の原因として、自己免疫による心筋炎がその存在が報告されている。こうしたことから、我々は拡張型心筋症研究におけるモデル作出を目的とし、ヒトに近縁な実験動物であるカニクイザルを用いて実験誘発自己免疫性心筋炎（EAM）モデルの開発を行なっている。本報告ではよりヒト心筋症病態を反映するべく、中長期モデルとして一定の症状を維持するモデルを目指した。実験には霊長類医科学研究センターにおいて同一条件下にて飼育管理されている病歴がなく、健康な2頭のカニクイザル（雌雄一頭づつ）を用いた。免疫誘導として精製ミオシン、コントロールとしてOVAをIFAと混合し、大腿内側皮内に接種し、その1週後に追加免疫を行った。すべての個体にはモニタリングとして心臓超音波検査、胸部X線、心電図検査、心臓ホルモン検査の他、各種血液検査、動脈血液ガス測定を、接種前、1、3、8、12、16、20、33、83、で実施し、104週にMRI撮像および病理解剖を実施した。その結果、両サル共に接種後より顕著な心臓ホルモンの上昇及び心収縮力の低下、心電図異常や弁部逆流などが認められた。また、口渴によると考えられる飲水量の増加やそれに伴う電解質の低下などが認められ、ヒトの病態を反映した心機能不全病態を呈することが示唆された。また、病理組織学的検索においても心筋の広範な線維化や心筋細胞の脱落などヒト心筋炎および心筋症に類似した所見を呈した。以上のことから、カニクイザルにおける自己免疫誘導心筋炎がヒト病態を反映したモデルとして有用であることが示された。今後はさらに免疫および細胞学的解析を進め、より有用性の高いヒト心筋炎モデルとしての可能性を検討する。

P-112

## カニクイザル自己免疫性心筋炎モデルを用いた心臓由来脂肪酸結合タンパク質の有用性評価

○山崎 貴弥<sup>1,2</sup>、中山 駿矢<sup>1,2</sup>、鯉江 洋<sup>1</sup>、石井 勇輝<sup>1,2</sup>、白 仲玉<sup>1,2</sup>、  
伊藤—藤城 康世<sup>1,2</sup>、金山 喜一<sup>1</sup>、棟居 佳子<sup>3</sup>、山海 直<sup>2</sup>、保富 康宏<sup>2</sup>、  
揚山 直英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本大学 獣医生理・病態生理学研究室、<sup>2</sup>医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター、  
<sup>3</sup>予防衛生協会

先進各国におけるヒトの死因の多くを占める心疾患の中で、特に心筋炎は患者数も多く、治療難度の高い疾患である。心筋炎に対する新たな治療法や早期診断法開発のためには原因解明や病態機序の解明は危急の問題である。近年、自己免疫が心筋炎を誘導するという報告がなされていることから、我々はよりヒトに近縁なカニクイザルを用いた実験的自己免疫性心筋炎モデルの検討を行ってきた。本研究では、急性心筋梗塞などのマーカーとして用いられる心臓由来脂肪酸結合タンパク質（H-FABP）が新たに心筋炎における病態の評価に有用か霊長類の実験的自己免疫性心筋炎モデルを用いて解析した。

実験には霊長類医科学研究センターにおいて同一条件下にて飼育されている病歴のない、健康な5頭のカニクイザル（オス2頭、メス3頭）を用い、うち一頭を陰性対照とした。これらのサルに対し、精製ミオシン、ならびにコントロールにはOVAをIFAと混合、大腿皮内に接種し自己心筋への免疫誘導を試みた。その後、数週間ごとに採血および心エコー図検査などの循環器検査を実施し、血清を用いたELISA法によりH-FABP値を測定した。

その結果、カニクイザル自己免疫性心筋炎モデルにおいては、顕著な心臓ホルモンの上昇および心収縮力の低下、心電図異常や弁部逆流が認められた。また、病理組織学的検索においても心筋の広範な繊維化心筋細胞の脱落など、ヒトの病態を反映した心機能不全病態を呈することが確認された。さらに、H-FABP値は長期的モデルおよび短期的モデルのいずれも心筋炎病態に伴って上昇する事が明らかとなった。

これらのことから、霊長類における血清H-FABP値は心筋炎病態を確実に反映する事が明らかとなり、病態マーカーとしての有用性が示唆された。また、これらの結果から、ヒト心筋炎の病態を模倣するカニクイザル自己免疫性心筋炎モデルの有用性も再確認された。