

論文内容の要旨

氏名：白仲玉

博士の専攻分野の名称：博士（獣医）

論文の題名：カニクイザルにおける心臓ホルモンに関する研究

ヒト医学における実験動物は創薬分野の前臨床試験などで重要な役割を果たしている。実験動物は動物種により解剖学的構造や生理学的機能の違いによって各種検査の基準値が変動することも少なくない。サル類はヒトと同じ霊長目に属し、ヒトと遺伝学的にも近縁な重要な動物である。サル類には、ヒトにみられる循環器疾患も発生することが報告されている。しかしながら、サル類の循環器疾患の詳細は、まだ解明されていないことが多い。

カニクイザルは東南アジアに生息する狭鼻猿類、マカカ属に属する小型のサルである。比較的、飼育が容易で実験動物として注目されている。サル類はヒトと最も近縁な実験動物であり、感染症、再生医療等の研究に多く用いられ、さらに近年は循環器疾患モデルとして注目されているが、その循環器疾患の病態や血液検査値などの報告は少ない。

カニクイザルの一般血液検査値 (CBC, 血液生化学検査) の正常値はヒトとほぼ同じ正常値である。一方、循環器系に関してヒトでは既に心臓損傷のマーカーとして心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) および脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が適用されている。ANP と BNP は利尿作用と血管拡張作用により体液循環量の調節を行うナトリウム利尿ペプチドの代表である。ANP は主に心房筋から分泌され、BNP は心室に負荷が加わってから心室筋内で合成および分泌がされる。

しかし、カニクイザルにおいて、それら心臓ホルモンが循環器疾患へのマーカーとして利用されることも少なく、さらに基準値が確立されていなかった。本研究では、実験動物として飼育されたカニクイザルにおける、ANP, BNP 基準値の確立と臨床応用の検討を行った。カニクイザルの ANP, BNP 基準値を明らかにし、その有用性を確立することで、カニクイザルへの臨床応用の可能性について検討を行った。

1. カニクイザルを用いた ANP および BNP 基準値の樹立

ナトリウム利尿ペプチドは、心臓壁に異常な高圧もしくは容積負荷が加わったときに分泌される心臓ホルモンである。ナトリウム利尿ペプチド受容体には3種類のサブタイプ (NPR-A, NPR-B, NPR-C) がある。ANP と BNP はグアニル酸シクラーゼ活性を持つ機能的受容体に結合し、cGMP の産生を介して種々の作用を発揮する。主な機能としては利尿作用と血管拡張作用で、体液循環量を調節することが知られている。本研究では健康なカニクイザルにおける ANP および BNP 基準値の検討を行った。研究に供したカニクイザル、オス 35 頭、メス 79 頭の合計 114 頭で、医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センターにて繁殖、育成された個体である。測定結果は、ANP が 20.71 ± 13.52 pg/ml、BNP が 2.36 ± 2.23 pg/ml であった。性別や体重、年齢には、有意差がみられなかった。

これらの結果から、健康なカニクイザルにおける ANP および BNP 基準値を得ることができた。

2. 弁膜症に罹患したカニクイザルの ANP と BNP 値の有用性の検討

弁膜症はヒト医療、獣医療にもみられる慢性心疾患である。イヌやネコなどでの臨床医療現場では多発する加齢性心疾患として知られている。カニクイザルにおいても高齢個体を中心に弁膜症は比較的多く観察される。本研究ではカニクイザル大規模繁殖コロニー内で実施された健康診断で、心雑音が聴取され、心エコー図検査で僧帽弁あるいは三尖弁逆流が観察された個体を抽出し、心臓ホルモン (ANP, BNP) 値を測定した。心臓弁膜症と診断、抽出されたカニクイザルはオス 22 頭、メス 35 頭の合計 45 頭であった。予後不良から安楽殺となった一部の個体は、病理組織学的検査を行った。

測定の結果、弁膜症カニクイザルの心臓ホルモン値は、ANP は 29.65 ± 17.80 pg/ml、BNP は 3.86 ± 3.69 pg/ml となり、前章の健康なカニクイザルの基準値より有意に高値を示した (ANP: $p=0.0007$; BNP:

p=0.00156)。また、性別、体重に及び年齢は有意差がみられなかった。

以上の結果より、本章における ANP, BNP 2つの心臓ホルモンの測定は、カニクイザルの心疾患の抽出に有用なマーカーと思われた。

3. 先天性心疾患における ANP および BNP 値の有用性

実験動物モデルは希少疾患の病態機序解明に重要な役割を果たす。本研究ではカニクイザル大規模コロニー内から希少疾患である右室二腔症(DCRV)1例、アイゼンメンジャー症候群1例を抽出し、その病態生理学動態および心臓ホルモン (ANP, BNP) 値を検討した。

DCRV は右室流出路における異常な筋束等の形成により、右心室が高圧腔と低圧腔に二分されることで生じる心疾患である。ヒトでもまれな心疾患であり、イヌ、ネコなどの動物についての報告は少なく、サルでの報告例は無い。また、アイゼンメンジャー症候群は、心室中隔欠損 (VSD) などの先天性心疾患を起因して発症する心疾患であり、右室内の圧力上昇によってバイパス路を介して左室へ静脈血が流れ込む病態を示す。心臓エコー図検査では DCRV は右室流出路に異常な高エコー像が観察され、肺動脈弁方向に高速乱流が認められた。アイゼンメンジャー症候群の心エコー図所見では右心系の重度な拡大および VSD 孔による右-左の短絡が観察された。単純 X線検査では、心陰影の拡大、さらに病理組織学的検査では心臓の線維化などの所見が観察された。心臓ホルモン値測定の結果は基準値と比較して明らかな高値を示した。従って、カニクイザルにおいて ANP と BNP は慢性心疾患のみならず、先天性心疾患の病態把握にも有用であることが示された。

これらの結果から、カニクイザルにおける心臓ホルモン (ANP, BNP) はヒト医療と同じく心負荷のマーカーとして有用であることが明らかとなった。このことはカニクイザルの循環器疾患の早期発見と病態把握が可能となり、実験動物としてのカニクイザルの循環器研究の発展に大きく貢献することが期待される。