

不安定狭心症のモデル動物としての WHHLM I ウサギの有用性

小林 努¹, 石田 達郎², 新田哲久³, 園田明永³, 伊藤隆¹, 平山信恵¹, 山田悟士¹,
小林成美², 宮川 和也², 村田喜代史³, 平田 健一², O塩見雅志¹

神戸大学医学研究科¹ 附属動物実験施設, ²循環器内科, ³滋賀医科大学放射線科

【背景と目的】 WHO 加盟国の死因の第一位は心血管病であり, 特に急性冠症候群 (急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 心突然死の総称, ACS) が重要と考えられている. しかし適切なモデル動物が開発されていないことから, ACS の発生機序の解明は進展していない. 冠動脈の動脈硬化の進行による心筋虚血が原因で心筋梗塞を自然発症する WHHLM I を用いて ACS のモデル動物の開発を実施してきた. その過程で WHHLM I ウサギが不安定狭心症のモデル動物になることを確認したので報告する.

【方法】 標準飼料を制限給餌 (120g/day) した 12-24 月齢の WHHLM I ウサギに, 麻酔下で血管作動物質 (エルゴノビン) および昇圧剤等 (ノルエピネフリン, ドブタミン) を静脈内投与し, 心電図変化をモニターした. 一部のウサギについては, 心室壁の運動度の変化を心エコーで観察し, 冠動脈造影を実施し, 心筋虚血の血清マーカーである fatty acid binding protein (FABP), トロポニン-I, ミオグロビン濃度を ELISA キットを用いて測定した. 安楽死後に心臓を摘出し, 冠動脈の病理組織標本で病変の発生状況を調べた.

【結果】 エルゴノビン, ノルエピネフリン, ドブタミンの投与により, 心電図において一過性に ST の低下, T 波の逆転が認められた. また, ノルエピネフリンあるいはドブタミンの持続投与下にエルゴノビンを投与すると, 心電図で ST および T 波の変化が持続し, 引き続いて不整脈も認められた. これらの変化はニトログリセリンの投与によって正常化した. これらのウサギでは心エコーにおいて左室壁の運動度の低下が観察され, 冠動脈造影において薬剤投与後に冠動脈の収縮が認められ, 血清心筋虚血マーカーは心電図変化 4 時間後に顕著に上昇した. 心電図変化を示したウサギでは冠動脈に動脈硬化病変が認められたが, 心電図変化を示さなかったウサギでは冠動脈に動脈硬化病変は認められなかった.

【考察および結論】 以上の結果から, ノルエピネフリンあるいはドブタミンの持続投与下にエルゴノビンを投与することによって虚血を示唆する心電図変化が持続したウサギでは, 不安定狭心症が惹起されたと考えられた. また, 心筋の酸素要求を増大し, 心拍数を上昇させるドブタミンの投与で心筋虚血を示唆する心電図変化が認められたことは, 労作性狭心症を発症したことを示唆している. 本実験で, 冠動脈に動脈硬化が発生している WHHLM I ウサギは ACS の一病態である不安定狭心症のモデル動物として有用であると考えられた.