

形成などが死亡個体において観察された (図3)。また死亡前にも大動脈瘤や末梢血管での血栓形成による後肢や尾部の壊死などの血栓形成に伴う現象が観察される (図3)。OMラットは通常食でも軽度の高脂血症を示すが、早期死亡は示さず大動脈瘤・大動脈解離・血栓形成などの心血管イベントも発症しない。

OMラットがHFHC餌に反応して大動脈解離や血栓を形成する原因として著しい高脂血症が考えられる。しかし、食餌変更によりOMラットの血中脂質濃度を、上記イベントを発症しない高脂血症ラット系統 (LDLR mutant ラット^[9]) と同程度まで低下させても、OMラットは心血管疾患を発症することより、高脂血症のみが決定的要因ではないことが示唆される。OMラットの詳細な表現型解析により、OMラットは通常食においても左心室の収縮・弛緩能がともに経時的に悪化し、血小板凝集能・凝固系の亢進、および血管内皮機能の低下が観察される^[8]。また、OMラットは通常食飼育でも経時的に尿中アルブミンの上昇を示し、糸球体および高度な尿細管・間質障害を伴う腎臓病変を示し慢性腎不全を呈することが報告されている^[10]。この腎疾患はHFHC餌により促進され、尿中アルブミン濃度・腎臓病変ともに増悪する。腎機能の低下は心臓病を悪化させ、逆に心臓病は腎臓病を悪化させるという心腎連関の概念が提唱されており、HFHC餌負荷時のOMラットの表現型にも寄与している可能性がある。このようにOMラットは心血管イベント発症に重要な複数の素因を有し

ていることに加え、HFHC餌への高感受性に伴う高脂血症が大動脈解離や血栓形成を伴う心血管系イベント発症に関与していると推察される。また、脳卒中易発性高血圧ラットSHRSPラットとOMラットを交配し、凝固能を指標とした系統選抜により作製されたSPOMラットは多発性の脳梗塞を発症することが既に報告されており、その脳梗塞病変はヒト脳卒中における病変と類似していることも報告されている^[11]。このように、OMラットは血小板凝集能・

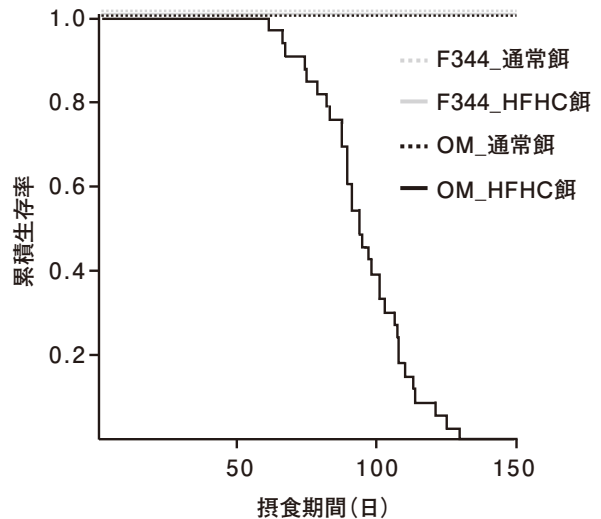


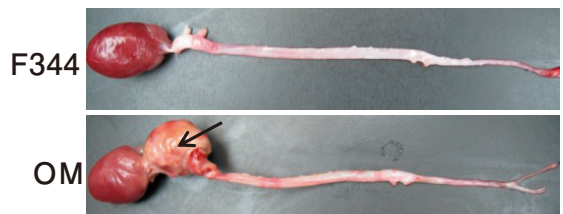
図2 OEMラットの生存曲線

凝固系促進、血管内皮機能低下、心機能低下、腎機能低下やそれに伴う動脈硬化易発症などの多様な循環器系疾患の病因的基盤を有するラット系統である。餌 (HCHF diet) による負荷に加え、遺伝的操作・他系統との交配に

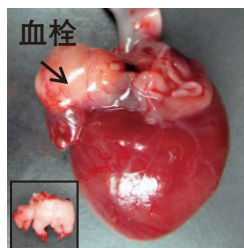
[大動脈解離]



[大動脈瘤]



[血栓形成—左心耳]



[血栓形成—末梢血管 (組織壊死)]

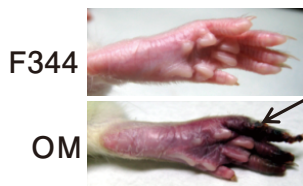
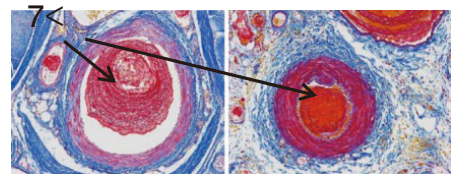


図3 OEMラットが発症する心血管イベント