

機関番号：32665

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007 ~ 2010

課題番号：19590834

研究課題名 (和文) 実験用サル類における心疾患病態ならびに遺伝的解析

研究課題名 (英文) Cardiac and inheritance disease analysis in monkeys

研究代表者

鯉江 洋 (KOIE HIROSHI)

日本大学・生物資源科学部・准教授

研究者番号：20267040

研究成果の概要 (和文)：

本研究によりサル類の循環器検査の正常値が設定され、さらに人間に類似した循環器病態を持つことも明らかとなった。人間の心臓病診断に使われている心電図、画像診断、血液ホルモン値などもサル類の心臓疾患の診断に応用が可能であることも明らかになった。さらに本研究では、サル類の新たな先天性心疾患ならびに後天性心疾患も発見されてきている。このように本研究により、サル類の心疾患は人の循環器疾患のモデルとして最適であり、特にサル類の遺伝的な心疾患は系統を維持することにより、人に対するモデル動物として非常に重要な位置をしめることになることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：

This study set a normal value of the circulatory organs examination for monkeys. Our research proved the monkeys had similar circulatory organs disease to human. It was clarified to be able to apply the electrocardiogram, the diagnostic imaging, and the cardiac blood hormone used for human's heart disease to the diagnosis of monkeys' heart failures. We have discovered new monkeys' inherent and acquired heart diseases. Monkeys' heart diseases are the best model of human's circulatory organs failure. We clarified that monkeys were very important animals as the model animal of human's heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心臓病態学，獣医学，トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

サル類は基礎医学分野で重要な位置をしめ

ている実験動物であり、人への外挿を目的とした医薬品の毒性試験のみでなく各種疾患モデル

動物として人類に多大な貢献をしている。しかしこのように医学分野で重要な位置をしめているサル類そのものに対する臨床研究は現在までのところ体系的に行われていない。特に人では循環器疾患に対してさまざまな研究がなされているにも関わらず、サル類に対してはほとんど研究が行われていない。このことは人への最終的な外挿として用いられている実験動物としては無視できないことがらであり、これらを解明すべく研究の遂行が急務であった。

2. 研究の目的

現在、我が国の死亡原因の上位には循環器疾患があげられており、そのほとんどは加齢に伴う弁膜疾患および心筋梗塞などの血管変性による虚血性疾患が占めている。サル類は基礎医学分野で重要な位置をしめている実験動物であり、人への外挿を目的とした医薬品の毒性試験のみでなく各種疾患モデル動物として人類に多大な貢献をしている。しかしこのように医学分野で重要な位置をしめているサル類そのものに対する臨床研究は現在までのところ体系的に行われていない。特に人では循環器疾患に対してさまざまな研究がなされているにも関わらず、サル類に対してはほとんど研究が行われていない。このことは人への最終的な外挿として用いられている実験動物としては無視できないことがらであり、これらを解明すべく研究の遂行が急務である。本研究は科学研究費の交付により、実験動物としてのサル類の循環器疾患の現状を明らかにし、それに付随する診断法と診断基準の確立を促し、さらに分子生物学的手法を用いた遺伝病としての循環器疾患を解明することを目的としている。これにより人への外挿が現在より適正に実施され、さまざまな年齢構成の循環器疾患のモデルケースとしての応用、さらに人の循環器疾患の遺伝的関与の解明への寄与などさまざまな成果が期待できる。

3. 研究の方法

(1)カニクイザルの循環器疾患の抽出ならびに臨床的診断検査法の確立:

研究代表者(鯉江)は独立行政法人医薬基盤研究所・霊長類医科学研究センター(つくば市)へ赴き研究分担者(揚山)と定期的にカニクイザルの循環器疾患について調査を行った。具体的にはカニクイザルコロニーで週に1回ほど定期的実施される健康診断の際に胸部聴診検査を行い、正常な個体と心雑音・不整脈などの異常が認められた個体をそれぞれ選択抽出した。次に定期健康診断で異常が認められた個体について、胸部エックス線撮影、心電図検査、心エコー図検査を実施した。これらの諸検査のうち特に心エコー図検査は心臓内腔の観察が可能であるため異常個体の確定診断を行うことが可能であった。これらの異常個体に対する検

査と平行して正常個体に対しても同様の検査を実施し、それぞれの比較検討を行った。

(2)カニクイザルの正常ならびに循環器疾患における内分泌調節機構の解析:

健康診断を実施するすべての個体で血液検査(CBC: Complete Blood Count)および血液化学検査(Total Protein, Albumin, Bun, Creatinin, Glucose, Total Cholesterol, Triglyceride, Phosphorus, Calcium, GOT, GPT, ALP, CRP, A/G 比)を行った。また循環器疾患と診断されたすべての個体と比較検討のため数十例の正常個体の心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP: Atrial Natriuretic Peptide)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: Brain Natriuretic Peptide)の測定を実施した。循環器疾患時の内分泌調節機構である ANP および BNP は、ヒトにおいて重要な臨床的指標となっている。これらの測定を行うことで内分泌的な病態の把握が可能である。ANP および BNP 検査は外部検査機関へ依頼した。

4. 研究成果

本研究によりサル類(カニクイザル、ニホンザル)の心疾患病態の解析ならびに診断基準の作成が行われた。

(1)循環器疾患の抽出ならびに臨床的診断検査法の確立:

聴診により循環器疾患の疑われた個体は胸部エックス線検査、心電図検査、心エコー図検査を実施し、心疾患の診断を行った。同検査により循環器疾患の抽出がなされ、同時に本研究の目的の一つであったサル類に対する臨床的診断法が確立していった。

(2)サル類の循環器内分泌調節機構の解析:

霊長類医科学研究センターにて臨床的検査を行ったすべての個体に対して血液検査ならびに血液化学検査を実施した。その際に心臓から分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチドと脳性ナトリウム利尿ペプチドの測定を行った。これらの人の検査系を使った研究でも有意な結果を得ることができた。

(3)循環器疾患個体の病理学的検索:

循環器疾患で死亡した個体はすべてが病理解剖された。また同時に病理組織学的な検査も実施され、サル類の循環器疾患の病態解明につながった。

以上の研究により、サル類の新たな先天性心疾患ならびに後天性心疾患が発見されてきている。サル類の心疾患は人の循環器疾患のモデルとして最適であり、特にサル類の遺伝的な心疾患は系統を維持することにより、人に対するモデル動物として非常に重要な位置をしめることになると思われた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計7件)

- ①Arao YAMAOKA, Hiroshi KOIE, Shunsaku IWAKI, Tsuneo SATO, Kiichi KANAYAMA, Masato TAIRA, Takeo SAKAI. Experimental Animals. Gastric Hypomotility in Chronic Upper Gastrointestinal Disease of Japanese Macaques (*Macaca fuscata*). 60, 177-180. 2011. 査読あり
- ②Endo H, Yamamoto Y, Yamamoto H, Sakai T, Itou T, Koie H, Hirai K. Collection, Analysis, and Distribution of Three-Dimensional CT Data from Primate and Other Skull Specimens. Japanese Journal of Zoo and Wildlife Medicine. 16. 45-53. 2011. 査読あり
- ③Harada M, Koie H, Iwaki S, Sato T, Kanayama K, Taira M, Sakai T. Establishment of Vertebral Heart Scale in the Growth Period of the Japanese Macaque (*Macaca fuscata*). J. Vet. Med. Sci. 72, 503-505. 2010. 査読あり
- ④Chin Y, Sato Y, Mase M, Kato T, Herculano B, Sekino M, Ohsaki H, Ageyama N, Ono F, Terao K, Yoshikawa Y, Hisatsune T. Transient decrease in cerebral motor pathway fractional anisotropy after focal ischemic stroke in monkey.. Neurosci. Res. 66(4). 406-411. 2010. 査読あり
- ⑤Fujiomto K, Takano J, Narita T, Hanari K, Shimozawa N, Sankai T, Yosida T, Terao K, Kurata T, Yasutomi Y. Simian betaretrovirus infection in a colony of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). Comp. Med. 60 (1). 51-53. 2010. 査読あり
- ⑥Koie H, Abe Y, Sato T, Yamaoka A, Taira M, Nigi H. Tetralogy of Fallot in a Japanese Macaque (*Macaca fuscata*) The Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. 46. 2007. 66-67. 査読あり
- ⑦Nakamura S, Okabayashi S, Ageyama N, Koie H, Sankai T, Ono F, Fujimoto K, Terao K. Transthyretin Amyloidosis and Two Other Aging-Related Amyloidoses in an Aged Vervet Monkey. Veterinary Pathology. 45. 2008. 67-72. 査読あり

〔学会発表〕(計10件)

- ①萩原聡子、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。ニホンザルにおける心電図の基礎的研究。第36回日本トキシコロジー学会。2009年7月7日 アイーナ盛岡
- ②宝蔵寺璃恵、鯉江 洋、金山喜一、酒井健夫、加藤美代子、寺尾恵治、山海 直、揚山直英。カニクイザルにおける ANP, BNP 基準値の確立と臨床応用に関する研究。第36回日本トキシコロジー学会。2009年7月7日 アイーナ盛岡
- ③設楽晴美、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。成長期ニホ

ンザルにおける血液生化学検査基準値の確立。第36回日本トキシコロジー学会。2009年7月7日 アイーナ盛岡

- ④原 光弘、須藤寿延、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。成長期ニホンザルにおける心エコー図評価基準の樹立。第15回日本野生動物医学会。2009年9月5日 富山大学
- ⑤設楽晴美、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。成長期ニホンザルにおける ANP, BNP の基準値の確立。第24回日本霊長類学会大会2008年7月5日 明治学院白金キャンパス
- ⑥原 光弘、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。成長期ニホンザルにおける心エコー図評価基準の樹立。第55回 日本実験動物学会。2008年5月16日。 仙台国際センター
- ⑦原田麻衣、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。成長期ニホンザルにおける脊椎心臓スコア評価基準の樹立。第55回 日本実験動物学会。2008年5月16日。 仙台国際センター
- ⑧須藤寿延、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。ニホンザルにおける心臓内弁口部血流速の評価基準に関する研究。第55回 日本実験動物学会。2008年5月16日。 仙台国際センター
- ⑨萩原聡子、鯉江 洋、岩木俊作、佐藤常男、金山喜一、泰羅雅登、酒井健夫。ニホンザルにおける心電図評価基準の樹立。第55回 日本実験動物学会。2008年5月16日。 仙台国際センター
- ⑩池田嘉孝、鯉江 洋、金山喜一、酒井健夫、加藤美代子、寺尾恵治、山海 直、揚山直英。カニクイザルにおける心エコー図評価基準の樹立。第55回 日本実験動物学会。2008年5月16日。 仙台国際センター

〔その他〕

ホームページ等

<http://kenkyu-web.cin.nihon-u.ac.jp/Profiles/58/0005780/profile.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鯉江 洋 (KOIE HIROSHI)

日本大学・生物資源科学部・准教授

研究者番号：20267040

(2) 研究分担者

揚山 直英 (AGEYAMA NAOHIDE)

(独) 医薬基盤研

霊長類医科学センター・研究員

研究者番号：50399458

山海 直 (SANKAI TADASHI)

(独) 医薬基盤研

霊長類医科学センター・主任研究員

研究者番号：80300937