

トランスレーショナルリサーチにおけるWHHL/WHHLMIウサギの役割
—高脂血症，動脈硬化等について—

塩見 雅志

神戸大学 医学部 附属動物実験施設

別冊 Kansai Journal of Laboratory Animals

関西実験動物研究会会報 30号 1～12頁 平成20年12月

トランスレーショナル リサーチにおける WHHL/WHHLMI ウサギの役割
— 高脂血症，動脈硬化等について —

塩見 雅志

(神戸大学 医学部 附属動物実験施設)

はじめに

動物実験の実施において最も重要なことの 하나가動物福祉への配慮であり，合法的（法規等と機関内規定の順守，動物実験計画書の作成，動物実験委員会の認可に基づく動物実験の実施）であると同時に，実験結果をヒトあるいは目的とした動物種に外挿できることである．実験結果をヒトに外挿する（トランスレーショナルリサーチ）ためには，実験に用いる動物の病態，疾患の発生機序，関連する代謝における酵素の働き，発現が実験に用いる動物とヒトとで対応していることが重要である．遺伝子の働きを調べる研究において，遺伝子組み換えマウスは極めて有効な実験動物であるが，複数の酵素が関連する代謝疾患および関連する疾患においては，複数の酵素の発現や機能がヒトと異なることがある．したがって，適正な動物実験を実施するためにはヒトに外挿できる動物種を実験に使用することが極めて重要となる．本稿では，脂質代謝および脂質代謝異常に起因する動脈硬化等の疾患に関する研究におけるウサギの有用性について概説する．

脂質代謝，動脈硬化，虚血性心疾患における種差

脂質代謝に関連する酵素はヒトとマウスやラットで大きく異なり，ウサギはヒトに類似している（図1，表1）．ヒト血中の主要なリポタンパク（主にアポタンパクと脂質で形成される粒子で血中で脂質を運搬）が低比重リポタンパク（low density lipoprotein, LDL）である¹⁾のに対し実験動物の代表であるマウスやラットは高比重リポタンパク（high density lipoprotein, HDL）である（図2）．この違いは，ヒトの血中ではコレステロールエステル転送タンパク（cholesterol ester transfer protein, CETP）の活性が認められるがマウスやラットの血中では CETP の活性が認められない²⁾ことが原因の一つと考えられる．

ヒトでは動脈硬化の原因になるリポタンパクとして LDL が重要と考えられているが、LDL は肝臓で合成された超低比重リポタンパク (very low density lipoprotein, VLDL) に由来し、主要構成タンパクとしてアポタンパク B-100 を有している。マウスやラットでは、VLDL や LDL の主要な構成アポタンパクはアポタンパク B48 でヒトと異なる。ヒトやウサギとマウスやラットの主要アポタンパクの違いは、アポ B 編集酵素がヒトやウサギでは肝臓で発現していないが、マウスやラットでは肝臓で発現していることに由来する³⁾。ヒトではアポタンパク B48 は食事由来の脂質を運搬するリポタンパクの主要構成タンパクであり、血中からの消失速度はアポタンパク B100 含有リポタンパクに比較して極めて早い。このような違いがヒトとマウスやラットの脂質代謝の差異に大きく影響しており、遺伝子組み換えマウスを含むマウスやラットのモデルが高脂血症を示している場合でも、血中に蓄積しているリポタンパクの種類(アポタンパクを含めて)がヒトの高脂血症患者で血中に蓄積しているリポタンパクと異なる原因の一つである(図2)。さらにもっとも強力なコレステロール合成阻害剤であり、世界各国で広く使用されているスタチンは、マウスやラットではコレステロール低下効果が弱いとされている⁴⁾。一方、ウサギの脂質代謝はヒトにきわめて類似しており、スタチンのコレステロール低下作用も認められている。LDL 受容体がほとんど機能していない WHHL ウサギ^{1,5)}や WHHL ウサギに由来する WHHLMi ウサギ⁶⁾はヒトの家族性高コレステロール血症のモデル動物として広く研究に使用されてきた。また、遺伝子組み換えマウス等の高脂血症モデルで発生する動脈硬化病変は脂質蓄積やマクロファージ由来泡沫細胞に富み、線維成分が極めて少ない病変である⁷⁻⁹⁾が、そのような病変はヒトの動脈硬化では稀であり^{10,11)}、ヒトの動脈硬化病変では脂質/マクロファージの蓄積層を線維性皮膜が覆う病変や、平滑筋細胞やコラーゲン線維に富む病変などの様々な病理組織所見を示す(図3)¹²⁾。WHHLMi ウサギではヒトの動脈硬化病変と同様にさまざまな病変が認められ(図4)¹³⁾、ヒトにきわめて類似している。さらに興味深いことに、動脈硬化に関連した同じヒト遺伝子を導入した場合に、マウスとウサギで導入した遺伝子の働きが逆になる場合があると報告されている(表2)¹⁴⁾。これらの報告は、ヒトへのトランスレーショナルリサーチにおいてどの動物種選択の重要性を示唆している。

WHHL ウサギおよび WHHLM I ウサギの特性および開発の歴史

WHHL ウサギは Watanabe によって 1973 年に発見された高脂血症を示すオスの日本白色種ウサギに由来し、1980 年に系統として確立され、Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL)ウサギと命名された¹⁵⁾。その後の研究によって、WHHL ウサギの高脂血症は LDL 受容体の遺伝子異常に基づいて血中の LDL の異化が遅延することに由来することが明らかにされた¹⁶⁾。この高脂血症が原因して動脈硬化や黄色腫が自然発症する。しかし、当時の WHHL ウサギでは、心臓に血液を供給している冠動脈の動脈硬化発生率は低かった。その後、冠動脈に動脈硬化を発症したウサギのラインのみを用いる選抜交配によって、冠動脈の動脈硬化の発生率は上昇したが¹⁷⁾、心筋梗塞の発生率は極めて低かった。1990 年代になると、ヒト剖検心の病理組織学的解析の結果、心筋梗塞の発生にはマクロファージを多く含む冠動脈病変が重要であるとする仮説が有力となった。そこでマクロファージを多く含む冠動脈病変を指標の一つとして、1993 年から再度選抜交配を実施した結果、心筋梗塞の発生率が上昇し、2000 年には 28 月齢における心筋梗塞の累積発生率は 98%となり、標準飼料の給与で心筋梗塞を自然発症する WHHL ウサギを WHHLM I ウサギ¹⁸⁾と命名した。なお、WHHLM I ウサギ開発の過程で、インスリン抵抗性と内臓脂肪の蓄積が亢進したことから、WHHLM I ウサギは近年話題となっているメタボリックシンドロームのモデル動物にもなりうると期待し、現在開発を進めている。

WHHL ウサギ、WHHLM I ウサギを用いたトランスレーショナルリサーチ

WHHLM I ウサギの特性を図 5 に示す。WHHLM I ウサギでは、高コレステロール血症、低 HDL 血症、インスリン抵抗性や内臓脂肪蓄積を伴うメタボリックシンドロームを呈し、動脈硬化等の疾患を発症する。

1) 生体内コレステロール代謝機構の解明

上述した通り、ウサギの脂質代謝はヒトにきわめて類似している。ヒトでは血中のコレステロールのほとんどが LDL に含まれており、コレステロール代謝の中心臓器は肝臓であり、合成と異化で中心的役割を果たしている。1973 年 Goldstein JL と Brown MS¹⁸⁾は、正常な皮膚の線維芽細胞は培養液中の LDL (コレステロール) を取り込むが、家族性高コレステロール血症患者の線維芽

細胞は培養液中の LDL を取り込むことができないことを確認し、細胞への LDL の取り込みに LDL 受容体が重要な役割を果たしているとし、LDL 受容体パスウェイ仮説を提唱した。しかし、皮膚の線維芽細胞が血中のコレステロールレベルを制御しているとは考えられず、ヒトの生体内コレステロール代謝を解明するためには遺伝的に LDL 受容体が機能していない適切なモデル動物が必要であった。Watanabe は高脂血症を示す 1 匹の日本白色種ウサギを育種開発し、1977 年にその結果を学位論文としてまとめ、麻布獣医大学雑誌に報告していた¹⁹⁾。当時脂質低下剤の開発研究を行っていた三共株式会社の研究グループがその論文を読み、WHHL ウサギの特性解明に関する共同研究が始まった。その結果、WHHL ウサギの高コレステロール血症は LDL 受容体機能の著しい低下が原因していることが明らかとなった^{5,16)}。脂質代謝の研究分野では当時としては画期的な研究成果であった。1980 年に Watanabe が WHHL ウサギについての論文を発表¹²⁾するとすぐに、Goldstein から共同研究の申し入れがあり、当時 Goldstein の研究室に留学していた Toru Kita (現京都大学教授、日本動脈硬化学会理事長)が Watanabe から譲渡された WHHL ウサギを用いて、LDL をはじめとするリポタンパク代謝を解明した²⁰⁻²²⁾。Kita の後 Goldstein の研究室に留学した Tokuo Yamamoto (現東北大学教授)がウサギの LDL 受容体をクローニングし、WHHL ウサギの LDL 受容体では、LDL 結合ドメインで 12 塩基対の欠失があることを報告した²³⁾。これらの研究成果から、Goldstein は、WHHL ウサギが存在しなかったらヒトのコレステロール代謝の研究は 10 年は遅れたであろうと言ったと伝えられている。Goldstein と Brown のチームの研究成果に対して、1985 年にノーベル賞 (生理学・医学) が授与された。

2) 動脈硬化発生機序の解明

1980 年当時、動脈硬化の発生機序の仮説として、動脈壁への脂質の浸潤、動脈壁の炎症、動脈内膜の傷害に対する反応、などの仮説が提唱されていた。これらの仮説は、ヒトの剖検所見や正常ウサギに高脂肪負荷飼料を給与、あるいはウサギ等の内膜をカテーテルで傷害して作成したモデル動物の実験結果を根拠としていた。しかし、いずれのモデルもヒトとは大きく異なる条件で作成されており、決定的な説得力に欠けていた。通常飼料の給与で LDL が血中に蓄

積する WHHL ウサギでは、大動脈にヒトの動脈硬化にきわめて類似した病変が発生する (図 4)。動脈硬化は脂質代謝異常、高血圧、糖代謝異常、酸化ストレス、喫煙、社会的ストレス、家族歴、加齢、性別などが危険因子として考えられている。ヒトの病理所見や WHHL ウサギを用いた研究によって、動脈硬化の発生機序の解明が実施されてきた。動脈硬化は血流中の単球が動脈の内腔側を覆う内皮細胞に粘着し²⁴⁾、内皮下に侵入することによって発生する²⁵⁾。内皮下に侵入した単球はマクロファージとなって、変性リポタンパクを貪食し、泡沫化する²⁶⁾。泡沫化したマクロファージの間隙を縫って、中膜から平滑筋細胞が遊走し、コラーゲンを分泌してマクロファージ/泡沫細胞の層を覆うように位置する¹³⁾。泡沫細胞はやがて崩壊し、細胞外マトリクスに脂質のコアが形成される²⁷⁾。この単球の浸潤、マクロファージの泡沫化、平滑筋細胞の中膜からの遊走とコラーゲンの分泌が繰り返され、やがてコラーゲンと平滑筋細胞からなる線維性皮膜が形成される。動脈硬化病変は加齢とともに成長し、細胞成分が減少する²⁸⁾。動脈硬化病変は動脈硬化の危険因子に長期間曝されることにより、泡沫細胞の蓄積を伴う大きな脂質コアとそれを覆う菲薄化した線維性皮膜を特徴とする **rupture-prone** プラーク (図 6)¹²⁾に成長し、危険因子が減少すると **rupture** しにくい **fibromuscular plaque**²⁹⁻³¹⁾となる。これらの動脈硬化病変の進展、不安定化の過程において、内皮細胞における接着因子の発現と内膜に侵入した T-リンパ球、好中球、マクロファージや肥満細胞などの炎症細胞が分泌するサイトカイン、ケモカイン、プロテアーゼが不安定化を亢進する²⁷⁾。WHHL/WHHLMI ウサギで観察された動脈硬化の発生・進展過程はヒトの病態に類似している^{32,33)}。動脈硬化病変の破綻に関する研究を推進する上で、動物モデルに求められる動脈硬化に関する形態学的条件として脂質コアの形成、菲薄化した線維性皮膜、炎症細胞の浸潤が重要と考えられ、細胞生化学的条件として、動脈硬化病変に侵入した炎症性細胞からのサイトカインやプロテアーゼの分泌が重要であろう。また、冠動脈は、動脈硬化が発生し、狭窄率が 20%を超えると血管系が拡大する (外膜側に広がる)³⁴⁾。この反応は血流量を維持するため代償性拡張と考えられていた³⁵⁾が、マクロファージが中膜を分解して菲薄化することが原因の一つであり、中膜の消失を補うために中膜平滑筋細胞が増加することがもう一つの要因であった³⁶⁾。このような冠動脈の動脈硬化発生

に伴う形態学的な変化についても WHHLMI ウサギを用いた研究で明らかとなった。

3) 脂質低下剤の開発およびその動脈硬化抑制機序の解明

表 3 に WHHL あるいは WHHLMI ウサギを用いた薬剤等の脂質低下効果あるいは動脈硬化抑制効果に関する試験の結果を示す。高脂血症治療薬として世界で最も広く使用されているコレステロール合成阻害剤のスタチン (HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, 還元酵素阻害剤) は日本で最初に開発された (コンパクチン)。コンパクチンの開発で有名な話として、ラットではコレステロール低下効果を示さなかったため、開発が中断されかけていたが、培養細胞を用いた実験やニワトリを用いた実験で強力なコレステロール低下効果を示したことで開発が継続された。1979 年当時、開発を進めるか断念するかを決断するために、当該会社は WHHL ウサギを用いた実験を計画した。WHHL ウサギにコンパクチンを投与したところ、劇的に血清コレステロールが低下効果し³⁷⁾、その後、スタチンの開発研究が大きく進展した。コンパクチンはイヌへの大量投与で副作用が生じたため開発が中断されたが、コンパクチンの誘導体であるプラバスタチンの開発が WHHL ウサギ、イヌ、サルなどを用いて行われた⁴⁾。脂質低下剤の開発の最終目標は動脈硬化や虚血性心疾患の発生予防である。WHHL ウサギは動脈硬化が発症することから、WHHL ウサギを用いてコレステロール低下剤による動脈硬化抑制試験が実施された (図 7)。当時、胆汁酸の吸着除去によるコレステロール低下剤 (陰イオン交換樹脂, コレスチラミン) を用いた臨床試験で、コレステロールを低下させると心疾患の死亡率が低下するという結果が報告されていた³⁸⁾。コレステロール低下が心疾患の発生を予防するメカニズムについては臨床試験では調べることができない。WHHL ウサギにスタチンを投与した実験によって、投与群で冠動脈病変の狭窄率が低下する³⁹⁾ことが確認され、臨床試験でコレステロール低下療法による心疾患発症予防効果の一端を解明することができた。その後、免疫組織染色の手法が確立され、ウサギで使用できる抗体も多数開発されるようになり、動脈硬化病変の構成成分を免疫組織染色し、画像解析装置を用いて陽性細胞あるいは陽性成分を二値化し、病変面積と構成成分の面積を測定する

ことによって病変の質を定量解析する方法を開発した⁴⁰⁾。その結果、病変構成成分の定量解析方法を用いてコレステロール低下剤が動脈硬化病変の構成成分にどのような影響を与えることができるかを解析できるようになった。今ではこの方法は、動脈硬化のみならず広く世界中で使用されている。当時、スタチンを投与した患者の投与前と投与後の冠動脈病変の程度を冠動脈造影で調べた結果が複数報告されており、その結果、スタチン投与による狭窄率の改善（病変の退縮）効果が大きくないにもかかわらず、心疾患の発症が抑制されたことが報告されていた⁴¹⁾。冠動脈に動脈硬化が自然発症する WHHL ウサギにスタチンを投与し、冠動脈病変の構成成分を定量解析した結果²⁹⁻³¹⁾、スタチンは冠動脈病変の進展を抑制するとともに、病変へのマクロファージ／泡沫細胞、細胞外脂質の蓄積を抑制し、平滑筋細胞の減少を抑制し、コラーゲン線維を増加することが確認された。この病変構成成分の変化は、動脈硬化病変が破綻しにくい安定な病変に変化したことを示唆している。近年のヒト心筋梗塞剖検心の病理解析の結果から、急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群の発生に冠動脈病変の不安定化が重要であると考えられており¹²⁾、スタチンを投与した WHHL ウサギの実験結果は、スタチンがヒトの心疾患を抑制するメカニズムの一端を説明している。さらに、WHHL ウサギを用いた実験によって、動脈硬化の不安定化にマクロファージが分泌する matrix metalloproteinases (MMP, コラーゲン等線維を分解する酵素) が関与し、スタチンがその発現を抑制することも確認された⁴²⁾。スタチン以外でも、スクアレン合成阻害剤³⁰⁾、抗酸化剤、降圧剤などの脂質低下作用や動脈硬化抑制作用が WHHL/WHHLMi ウサギを用いて検討されている (表 3)。

4) 動脈硬化病変の画像診断技術の開発などのトランスレーショナルリサーチ

急性冠症候群（急性心筋梗塞，不安定狭心症，心突然死，ACS）の発生を予防するためには，発症に強く関連する不安定な冠動脈病変を事前に検出して治療を始めることが重要になる。そのためには，不安定な冠動脈病変を検出する技術と方法の確立が必要となる。また，薬剤等による動脈硬化の治療効果の確認についても画像診断は極めて有効である。現在，WHHLMi ウサギを用いて，超音波エコー⁴³⁾，CT⁴⁴⁾，PET⁴⁴⁾，CT-PET⁴⁴⁾，MRI⁴⁵⁾などによる動脈硬化の

画像診断技術の開発，改良が行われている．Ogawa ら⁴⁶⁾は，WHHLMI ウサギに ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)を静注し CT-PET を用いて大動脈のマクロファージに富む不安定動脈硬化病変の検出方法を確立し，抗酸化剤の投与による動脈硬化抑制効果をこの方法で確認している．

さらに，高コレステロール血症の遺伝子治療法の開発として，正常 LDL 受容体を導入し，LDL 受容体の発現による高コレステロール血症の治療が WHHL ウサギを用いて実施されている．Kankkonen ら⁴⁷⁾は，レンチウイルスを用いて LDL 受容体遺伝子を WHHL ウサギに導入し，単回の導入で2年以上血清コレステロール値が低下することを確認している．

今後の研究の展開

ヒトでは，冠動脈の不安定病変（大きな脂質の塊とそれを覆う線維性皮膜の菲薄化および菲薄化部分へのマクロファージの浸潤）が破裂して閉塞性血栓が生じることによって，急性心筋梗塞をはじめとする急性冠症候群が発症すると考えられている¹²⁾．しかし，すべての不安定病変が破裂するわけではないことから，破裂するためには他の危険因子が重要であると考えられる．近年の研究⁴⁸⁾で，血流によるシェアーストレスが高い部分で不安定病変が破裂することがあると報告され（シェアーストレスの低い部分で動脈硬化は発生する），不安定病変に物理的な力が加わることが病変の破裂に関係すると思われる．WHHLMI ウサギではこのような不安定な病変が冠動脈に発生しているが，動脈病変の破裂はごく少数例にしか認められていない．この WHHLMI ウサギとヒトとの違いについて説明できるデータは得られていないが，生活環境の違いが関係しているのかもしれない．例えば，喫煙，社会的ストレス，攻撃的性格，高脂肪食，食塩摂取過多などは，安定した快適な飼育環境で飼育されている WHHLMI ウサギには影響していないであろう．そこで，不安定冠動脈病変を有する WHHLMI ウサギの冠動脈に急激な物理的力を加え，冠動脈病変の破裂を誘発することを計画している．この方法で冠動脈病変の破裂を誘発できれば，ヒトの急性冠症候群発症メカニズムの一端を解明できると期待している．さらに，冠動脈病変の不安定化を進めるために，不安定化を促進すると考えられる遺伝子（MCP-1，MMP など）組み換えウサギと交配し，冠動脈病変の破裂と

の関係を調べることができる。冠動脈病変を安定して破裂させることができれば、冠動脈病変の破裂予防薬の開発も可能になると期待できる。

まとめ（モデル動物開発における留意点）

医学研究で動物を実験に使用する目的は、発症メカニズムや生理機構の解明とともに診断・治療方法の開発である。そのためには特定遺伝子や酵素・タンパク質の機能を研究すると同時に、複数の酵素が関与する代謝機構とその異常によって発生する疾患の全体像をとらえることが重要であることは周知の事実である。前者には遺伝子組み換え動物が適しており、後者には、ヒトの代謝機構や疾病の発生機序と類似している動物種あるいは疾患モデル動物を実験に使用することが重要である。一時期、ヒト型マウスという言葉が独り歩きしたが、複数の酵素が関与している代謝機構や代謝疾患に関する研究においては、表面的な表現型が類似しているだけでは、ヒトのモデルとはなりえないばかりか、間違った情報を与える原因にもなりかねないことに注意が必要である。脂質代謝や動脈硬化には複数の酵素が関与しており、マウスでは主要な複数の酵素やタンパクの働きがヒトと異なっているのに対し、ウサギはヒトに極めてよく類似している。脂質代謝、高脂血症、メタボリックシンドローム、動脈硬化、心筋梗塞およびこれらに関連した疾患の研究に WHHLMI ウサギがますます貢献できることを期待している。

参考文献

1. Goldstein JL, et al. *N Engl J Med* 1983; 309:288-296.
2. Agellon LB, et al. *J Biol Chem* 1991; 266 (17): 10796-10801.
3. Nakamuta M, et al. *J Biol Chem* 1995; 270:13042-56.
4. Tsujita Y, et al. *Biochim Biophys Acta* 1986; 877: 50-60.
5. Shimada Y, et al. *Eur J Biochem* 1981; 118: 557-564.
6. Shiomi M, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (7): 1239-1244.
7. Caligiuri G, et al. *PNAS* 1999; 96: 6920-6924.
8. Ishibashi S, et al. *JCI* 1994; 93: 1885-1893.
9. Braun A, et al. *Cir Res* 2002; 90: 270-276.

10. Schwartz SM, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:705-713.
11. Falk E, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:969-972.
12. Naghavi M, et al. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
13. Shiomi M, et al. *Curr Opin Lipidol* 2008 (in press)
14. Fan J, et al. *Lab Anim Technol Sci* 2005; 17: 91-96.
15. Watanabe Y. *Atherosclerosis* 1980; 36: 261-268.
16. Tanzawa K, et al. *FEBS Lett* 1980; 118: 81-84.
17. Shiomi M, et al. *Atherosclerosis* 1992; 96: 43-52.
18. Goldstein JL, et al. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 897-930.
19. 渡辺 嘉雄. *麻布獣医大誌* 1977; 2: 99-124.
20. Kita T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 2268-2272.
21. Kita T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3623-3627.
22. Kita T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5693-5697.
23. Yamamoto T, et al. *Science* 1986; 232: 1230-1237.
24. Cybulsky MI, et al. *Science* 1991; 251:788-791.
25. Rosenfeld ME, et al. *Arteriosclerosis* 1987; 7:9-23
26. Amanuma K, et al. *Virchows Arch A* 1986; 410:231-238.
27. Libby P. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
28. Shiomi M, et al. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:931-937.
29. Shiomi M, et al. *Arterioscler Theromb Vasc Biol* 1995; 15:1938-1944.
30. Shiomi M, et al. *Br J Pharmacol* 2008 (in press)..
31. Aikawa M, et al. *Circulation* 1998; 97:2433-2444.
32. Buja LM, et al. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 87-101.
33. Shiomi M, et al. *J Atheroscler Thromb* 2004 Sep; 11 (4): 184-189.
34. Shiomi M, et al. *Coronary Artery Dis* 2004; 15: 419-426
35. Glagov S. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
36. Shiomi M, et al. *Atherosclerosis* 2008; 198:287-293.
37. Watanabe Y, et al. *Atherosclerosis* 1981; 38:27-31
38. Lipid Research Clinica Program. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 351-364.
39. Watanabe Y , et al. *Biochim Biophys Acta* 1988; 960: 294-302.

40. Shiomi M, et al. Arterioscler Thromb 1994 ; 14 : 931-937.
41. van Boven AJ, et al. Circulation. 1996 Oct 1;94(7):1503-1505
42. Shiomi M, et al. Atherosclerosis 2005; 178(2): 287-294.
43. Steen H, et al. Invest Radiol. 2007 Sep;42(9):614-621.
44. Ogawa M, et al. J Nucl Med. 2004 Jul; 45 (7): 1245-1250
45. Priest AN, et al. Magn Reson Imaging. 2006 Dec;24(10):1287-93.
46. Ogawa M, et al. J Nucl Med. 2006 Nov;47(11):1845-1850.
47. Kankkonen HM, et al. Mol Ther. 2004 Apr; 9(4): 548-556
48. Fukumoto Y, et al. J Am Coll Cardiol 2008; 51:645-650.

表 1. 脂質代謝と動脈硬化における種差

	マウス・ラット	ヒト	WHHLMI
主要リポ蛋白	HDL, VLDL, chylomicron remnants	LDL	LDL
ApoB of VLDL	apoB-48 & apoB-100	apoB-100	apoB-100
ApoB 編集酵素	小腸・肝臓	小腸	小腸
CETP	none	Yes	Yes
肝性リパーゼ	細胞膜から遊離	細胞膜に結合	細胞膜に結合
食事由来脂質の影響	抵抗性	感受性	自然発症の高脂血症
動脈硬化	抵抗性 Lipid-rich/Collagen-poor	感受性 様々な病変	自然発症 様々な病変
炎症マーカー	Serum Amyloid P component SAP	CRP	CRP
スタチンの脂質低下効果	効果なし	Effective	Effective

表 2. 遺伝子組換えマウスと遺伝子組換えウサギの表現型の差異

	マウス	ウサギ
Lecitin:cholesterol acyltransferase	Pro-atherogenic	Anti-atherogenic
Hepatic TG lipase	Pro-atherogenic	Anti-atherogenic
apoE3	Anti-atherogenic	Pro-atherogenic
15-lipoxygenase	Pro-atherogenic	Anti-atherogenic
Apolipoprotein (a)	No Lp(a) formation	Lp(a) formation
lipoproteinlipase	No effects on Visceral fat accumulation	Effects on Visceral fat accumulation
CRP	No function	Function

(after modified by Koika T & Fan J, Laboratory Animal Technology and Science 2005; 17: 91-96)

表 3. WHHLウサギを用いた脂質低下剤と動脈硬化治療薬の試験

	高脂血症	大動脈病変	冠動脈病変
スタチン	○	×, ○	○
胆汁酸吸着樹脂	○	○	n.d.
スタチン + 胆汁酸吸着樹脂	○	○	○
MTP 阻害薬	○	n.d.	n.d.
ACAT 阻害薬	×, ○	×, ○	×, ○
Probucol	○	○	n.d.
M-CSF & GM-CSF	○	○	n.d.
ApoE	○	○	n.d.
フィブラート	×	n.d.	n.d.
魚油	×, ○	×, ○	n.d.
Thiazolidinedione	×	△	△
Ca ²⁺ 拮抗剤	×	×	×
β-ブロッカー	×	×	×
ACE 阻害薬	×	○	n.d.
A-II 受容体拮抗薬	×	○	n.d.
遺伝子治療	○	n.d.	n.d.

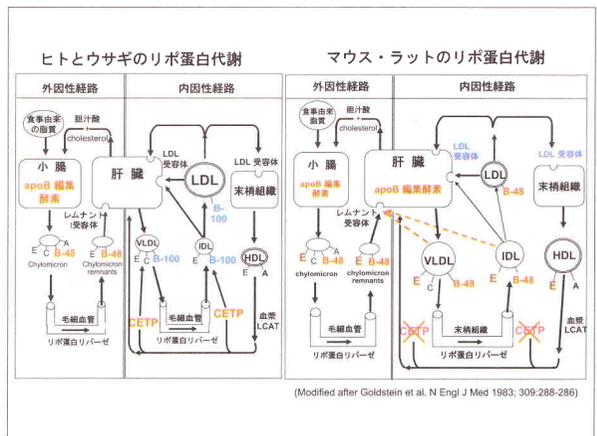


図 1. ヒト, ウサギ, マウス・ラットのリポタンパク代謝

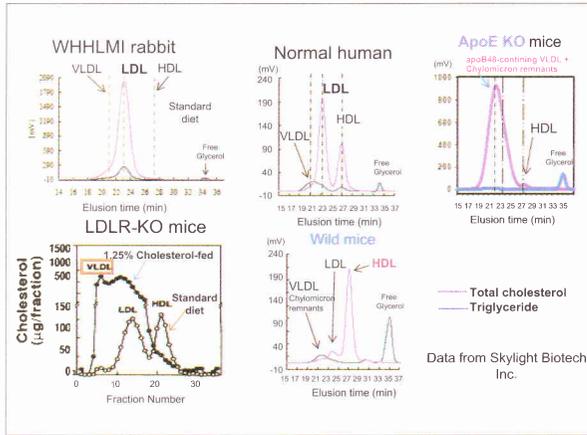


図 2. HPLCによるリポタンパクの分画

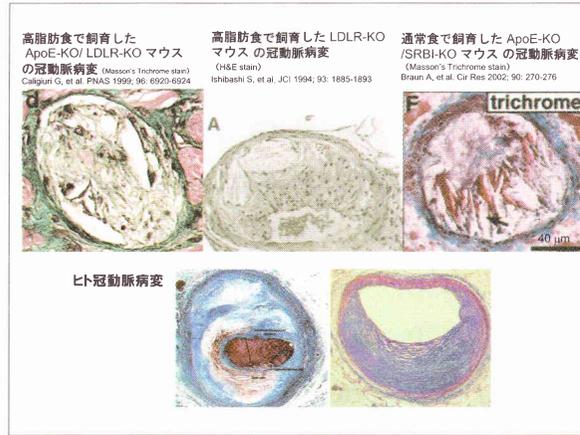


図 3. ヒトとマウスの動脈硬化

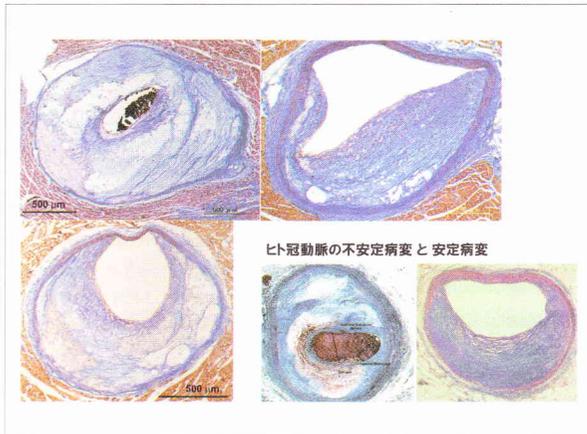


図 4. WHHLMウサギの動脈硬化

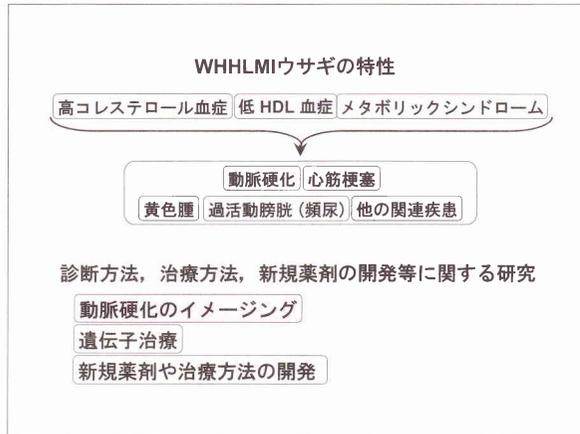


図 5. WHHLMウサギの特性と利用できる研究分野

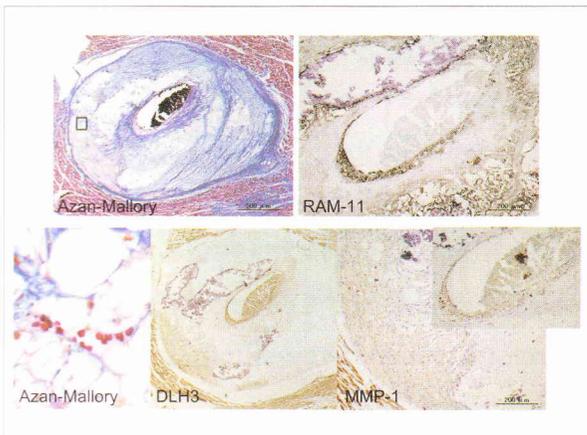


図 6. WHHLMウサギの不安定動脈硬化病変

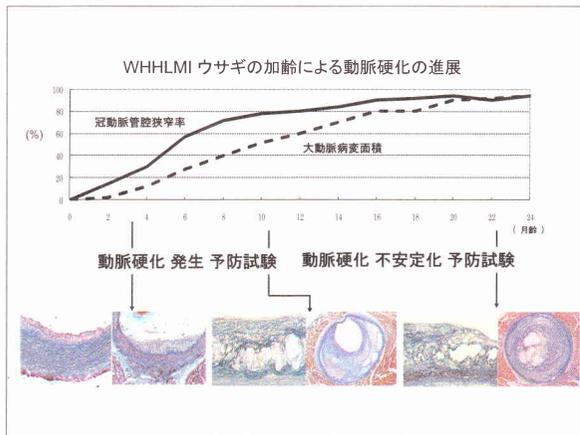


図 7. WHHLMウサギを用いた動脈硬化抑制試験のデザイン