

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

2019 年 5月 29 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 霊長類研究所・人類進化モデル研究センター

職 名 助教

氏 名 田中 洋之

助 成 の 種 類	2018 年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	ニホンザル心疾患への多面的アプローチ:心筋線維化メカニズムの解明			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容				
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 人類進化モデル研究センター・宮部貴子・助教、人類進化モデル研究センター・兼子明久・技術職員、日本大学・鯉江 洋・教授、霊長類医学科学研究センター・揚山直英・主任研究員			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等)			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	730,000 円		
	使用した助成金額	730,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		コンピュータ (27インチ iMac Retina)	202,824	
		モニター一体型ポータブルレコーダー	56,700	
		サル血液検査	91,476	
		Acerモニターディスプレイ	34,800	
ポータブルHDD 5TB		19,400		
	試薬類	324,800		
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 今回の助成によって、心疾患のバイオマーカーとして使われているトロポニンI 及びトロポニンTを、心疾患ニホンザルと正常個体とで比較検査することができ、感謝申し上げます。			

成果の概容 / 田中洋之

ニホンザル心疾患への多面的アプローチ：心筋線維化メカニズムの解明

我々は、以前の研究で、ニホンザルにおいて病理組織学的に心臓における線維化が非常に高率に認められることを発見した。また、同じ出身地由来の複数個体のサルで肥大型心筋症が認められた。本研究の目的は、ニホンザルにみられる心疾患の特性を、臨床診断学的、病理組織学的、集団遺伝学的アプローチにより、明らかにすることであった。

H30年度には、心疾患の専門家である日本大学生物資源科学部の鯉江洋教授、医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センターの揚山直英主任研究員らのグループと共同で、京都大学霊長類研究所に飼育されている4歳から19歳までの11頭のニホンザル（正常個体：9頭、疾患個体：2頭）において心臓超音波検査、胸部レントゲン読影、動脈血液ガス検査ならびに血液学的検査による正常個体と疾患個体についての病態診断を実施した。

胸部 X 線検査



正常個体



心疾患個体

図 1. 胸部 X 線検査の結果. 右の心疾患個体の心臓が肥大していることがわかる。

心疾患マーカーである心筋トロポニン_Iは、心筋の壊死を伴う心筋障害により上昇する。

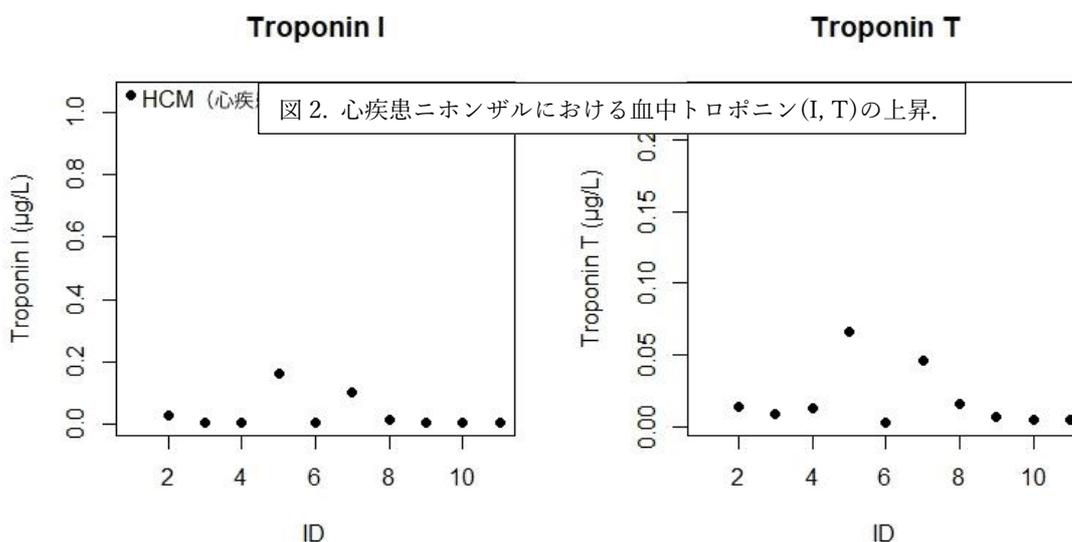
肥大型心筋症の既往をもつ個体や胸部レントゲン画像で心拡大（図 1）を呈した個体お

よびコントロールにおいて、急性の心筋傷害時に上昇するトロポニン_Iとやや遅延し

て上昇するトロポニン_Tを調べたところ、心疾患ザルでそれらの上昇を認めた（図 2）。

このことから、心筋トロポニンはサルの心疾患の診断に利用可能であることがわかった。

また、腎機能マーカーであるクレアチニン値の上昇なども認められ、心機能の低下と関連すると考えられる所見を得ることができた。一方、疾患個体における心臓超音波検査においては正常個体と比べて明らかな心室壁の肥厚や心室内腔の狭窄、これらに伴う流出路狭窄と急速乱流が認められた。さらに、超音波画像検査においてヒトで報告されている左室緻密障害に非常に類似した画像所見を示す個体が正常個体の中で確認された。



既報ではニホンザルにおいて加齢とともに心臓間質、心外膜下、血管周囲などにおいて繊維性結合織が増加することが示唆されており、本個体はニホンザルにおいてみられる加齢性繊維化との関連性が示唆された。これらのことから、ニホンザルにおいてもヒトや他種のマカクと同様に循環器疾患が発生し、加齢性にも増加することが示唆された。また、他種マカクなどではみられていない緻密化障害などがみられることが確認された。

ヒトの肥大性心筋症の一部は遺伝的要因によると考えられており、サルコメア蛋白の遺伝子変異との関連が報告されてきた。当研究所のニホンザルにおいては、嵐山群で心疾患が多発している。いわゆる家系集積性が認められることから、遺伝的要因の存在が疑われる。Sabater-Molina ら(2017)がヒト肥大性心筋症患者の多くが、サルコメア蛋白遺伝子のうち *MYBPC3* 遺伝子および *MYH7* 遺伝子における遺伝子変異との関連を

報告しているため、ニホンザルにおいてもこれらの遺伝子配列を決定し、心疾患ザルと正常なサルとで比較することにより原因となる遺伝子変異を探索する計画を立てた。H30年度に心疾患ザルと診断された個体の血液のDNA試料化が完了し、比較のための嵐山群の正常ザルの血液採集を終えた状況である。

今後は、遺伝子変異探索実験を進めるとともに、症例を増やし、診療診断学および病理組織学の観点から、ニホンザルの心筋線維化とヒトの心筋線維化との類似点と相違点を明確にしていきたい。本助成研究によって、ニホンザルの心疾患は、ヒト医学研究におけるモデル動物としての可能性ならびに有用性が示唆された。