

## 自然発症高血圧ラット (SHR) および脳卒中易発症ラット (SHRSP) における血圧変化と血液レオロジーとの関連についての研究

野澤めぐみ<sup>1)</sup> 日當真由美<sup>2)</sup> 平井 千春<sup>3)</sup>  
井澤 弘美<sup>1)</sup> 佐藤 伸<sup>1)</sup> 嵯峨井 勝<sup>1)</sup>

1) 青森県立保健大学大学院 2) 八戸市民病院

3) 寿泉堂総合病院

### I. 序言

わが国の死因の第2、3位は心疾患と脳血管疾患であり、これらの動脈硬化性疾患の発症と食生活や運動等の生活習慣との関連が明らかになってきている [1]。生活習慣病の一次予防のために、健康日本21が策定され、国や自治体レベルで様々な啓蒙活動が行なわれている。確固たる根拠を持った説得力ある一次予防を行なうためには、高血圧あるいは脳卒中と直接関連する生化学的、生理学的あるいは物理学的なパラメータを把握することが重要である。

血液の物理学的なパラメータのひとつに、血液レオロジーがある。一般には「血液のサラサラ度」とよばれ、血液の流動状態を指標とした健康度であり、近年、注目されている。しかしながら、血圧変化および脳卒中発症と血液レオロジーとの関連を示した報告はほとんどない。

そこで、本研究では、血液レオロジーの変化から高血圧や脳卒中発症の兆候の予知や、予防の方策に役立つ基礎データを収集するために、自然発症高血圧ラット (Spontaneously Hypertensive Rat : SHR) および脳卒中易発症ラット (Stroke Prone SHR : SHRSP) を用いて、血圧と血液レオロジー、血液中脂質成分および臓器の酸化ストレスとの関連、さらに脳卒中に伴う記憶学習障害との関連についても比較検討を行なった。

### II. 実験方法

高血圧動物として SHR および SHRSP、また正常血圧対照動物として Wistar Kyoto Rat (WKY) (いずれも雄性) を用い、飼料および水を自由摂取させた。飼育期間中に非観血式血圧計 (室町機械株式会社) を用いて収縮期血圧を測定した。記憶学習能を調べるために、8方向放射状迷路試験を8~10週齢時に、モーリス水迷路試験 (WKY、SHR 群のみ) を29週齢時に行った。WKY 群および SHR 群については30週齢時に、SHRSP 群については18週齢から死亡する個体が増加したため20週齢時に解剖を行ない、採血し脳を摘出した。採取直後の全血は細胞

マイクロレオロジー測定装置 MC-FAN および血液フィルターチップ6-5 L (いずれも日立原町電子工業株式会社) により血液レオロジーを測定した。また、血漿中の HDL コレステロール (HDL-Cho) を測定し、脳内の酸化ストレス指標として過酸化脂質 (LPO) を測定した。

### III. 結果および考察

#### 1. 生存率

対照群である WKY 群は解剖時まですべて生存していたが、SHR 群では5週齢時に1匹、SHRSP 群では16~18週齢で3匹死亡した。SHRSP は脳出血と脳梗塞の両方を発症し100日齢までに82%死亡するため [2]、本研究における SHRSP 群の死因は脳卒中によると考えられた。

#### 2. 血圧の経時的変化

血圧測定の結果、全ての群で加齢に伴い血圧が上昇した。特に、SHR 群および SHRSP 群の血圧は、7あるいは8週目から上昇が認められた。これらの結果は、SHR 等疾患モデル共同研究会の SHR、SHRSP は加齢に伴って高血圧を発症するという報告とほぼ一致していた。

#### 3. 血液レオロジーと血圧との関連

血液レオロジーと血圧との間に正の相関が認められた (図1)。この結果は、血液の流動性が悪化すると、血圧が上昇することを反映している。特に、SHR 群および SHRSP 群では、血液の流動性が悪いために血圧が上昇した状態、つまりドロドロな血液を流すために圧が増したため、高血圧になったと推察された。

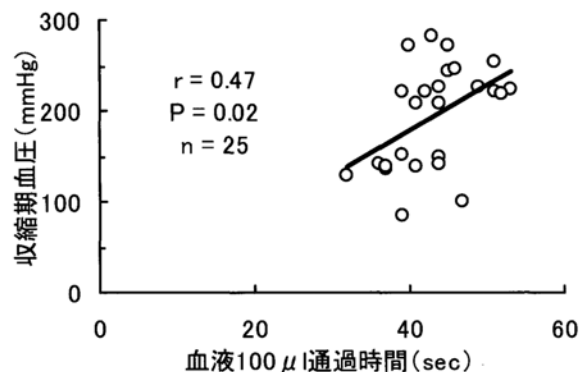


図1 血液レオロジーと血圧との関連

#### 4. 血液レオロジーと HDL-Cho との関連

血液レオロジーと HDL-Cho 値には負の相関があった (図2)。HDL-Cho は末梢組織に蓄積した過剰なコレステロールを抜き出し肝臓へ運搬する役割を担っている [3]。末梢組織のコレステロールが肝臓に運ばれ、血中のコレステロールが減少したために、血液の流動性が増したと考えられた。

#### 5. 血圧と HDL-Cho との関連

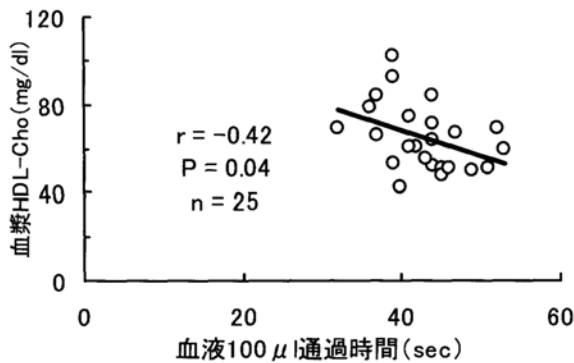


図2 血液レオロジーとHDL-Choとの関連

血圧とHDL-Cho値において負の相関が認められた。これは、HDL-Choの増加と血圧の上昇抑制が関連することを示している。HDL-Choは血管壁や組織から余分なコレステロールを運搬する役目を担うことから妥当な結果と考えられる。

#### 6. 記憶学習能と脳における酸化ストレス

8方向放射状迷路試験における3日目の結果と、血圧との間に正の相関が認められた。一方、モーリス水迷路試験では、SHR群はWKY群に比べ、遊泳時間比率が高く記憶学習能力が高いことが認められ、既報の結果と一致していた[4]。加えて、モーリス水迷路試験の結果と血圧との間に正の相関が認められた。これら2つの試験の結果、高血圧のラットにおいて機序は不明であるが、記憶学習能力が高い可能性が示唆された。

また、脳内LPOの値は、WKY群に比べSHRSP群で有意に低かった。また、モーリス水迷路試験の結果および脳内過酸化脂質の間に負の相関が見られた。このことから、脳における酸化ストレスが低いラットでは記憶学習能力が高まるということが示唆された。

#### IV. 結論

本研究では、3群とも加齢に伴い血圧が上昇し、SHRSP群は脳卒中が原因と思われる死亡が多発した。また、血圧と血液レオロジー、血圧とHDL-Cho、血液レオロジーとHDL-Choの間には相関関係が認められた。これらのことから、血液レオロジーは、生活習慣病の一次予防において予防方策検討の一助に成り得ることが示唆された。

#### V. 参考文献

- [1] 厚生統計協会 [編]: 国民衛生の動向・厚生指標 臨時増刊・第49巻第9号 通巻第768号, 厚生統計協会 (2002)
- [2] 森 政 之: SHRSP (Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat), 信州大学医学部附属加齢適応研究セン

ター (2001)

[3] 村勢敏郎: 別冊・医学のあゆみ 高脂血症の分子生物学, 医歯薬出版 (1996)

[4] Takuya Matsuo: Learning abilities in SHR and SHRSP in various water maze tasks, Acta Med Kinki Univ, 22 (2), 159-171 (1997)

ポスター2

### ディーゼル排気微粒子による マウス精子産生能力の低下作用

小原麻智子<sup>1)</sup> 江頭麻由美<sup>1)</sup> 芹田 典子<sup>1)</sup>  
井澤 弘美<sup>1)</sup> 嵯峨井 勝<sup>1)</sup>

1) 青森県立保健大学

#### I. 目的

ディーゼル排気ガスは、発癌性やアレルギー性鼻炎、気管支喘息を引き起こすことが知られている。それらの原因物質はディーゼル排気ガス中の黒煙 (スス)、すなわちディーゼル排気微粒子 (Diesel Exhaust Particle: DEP) である。DEPには千種類以上の化学物質を含むと言われており、最近では、ダイオキシン類などの内分泌攪乱化学物質も含まれていることが判明した。ダイオキシン類による内分泌攪乱作用には、Ah受容体 (Aryl hydrocarbon Receptor: AhR) が強く関与しており<sup>1)</sup>、AhRが活性化されることによって、生殖機能異常などの影響が起こると考えられている。最近になって、DEPはマウスの精子産生能力を半減させるという報告がされた。更に筆者らの研究で、AhR高活性のC57BL系マウス及びBALB/c系マウスに極めて低濃度のDEPを皮下投与すると、精子数減少や精子の形態異常 (奇形) が引き起こされ、またそれが次世代へも引き継がれることを見出した。

そこで本実験では、どのくらいの量のDEPが生殖器系に影響を及ぼすのかを明らかにするために、AhR高活性であるBALB/c系雄性マウスに異なる3濃度のDEP懸濁液を投与して、雄性生殖機能指標を調べた。

#### II. 研究方法

##### 1. 使用動物

BALB/c系雄性マウスを日本クレア株式会社より6週齢で導入した。このマウスをそれぞれcontrol、24.6、74及び220 $\mu$ g DEP投与群の4群 (n = 8~9) に分け、1週間の馴化飼育後、7週齢で実験に供した。

##### 2. DEP懸濁液の調製

DEP100mgを10mlの0.05% Tween20を含む10mMリ