

高圧酸素の高血圧自然発症ラットの血管タンパク代謝に与える影響

中田 英浩* 齊藤 春雄** 太田 幸吉**
千見寺 勝** 松下 徳良** 樋口 道雄***

緒 言

血管結合織タンパクの中でも collagen, non-collagenous protein(N-C protein), elastin について、いくつかの研究がなされている¹⁾²⁾。N-C protein は血管収縮に関与するとみなされているため、高血圧の病因を追究する際、近年、注目をあびるようになった³⁾⁴⁾。OHP が血圧、血圧調節物質に与える影響について不明な点が少くない。ここに、OHP が高血圧動物の血圧およびvascular N-C protein にいかに影響するかを検索した。

実験対象および方法

実験 I : いずれも雄性のウイスター京都ラット(WKY), 高血圧自然発症ラット(SHR), 脳卒中易発症ラット(SHRSP)を6週齢より8週齢にかけてクロニジン 200 μ g/kg s.c.を1日2回投与した。すべてのラットを5回、収縮期血圧を測定し、8週齢にて³H-lysine 0.4 μ Ci/g を尾静脈より注射し、2時間後に屠殺、駆幹血を採取し血清のdpm をシンチレーションカウンターにて測定した。心、大動脈、腸間膜動脈、睪丸動脈を剔除し、N-C protein を抽出し^{3)~5)}、そこに取り込まれた³H-lysine の radioactivity を測定し、dpm/mg protein にて表示した。

実験 II : いずれも雄性の WKY, SHR, SHRSP を3群に分け6週齢より13週齢にかけて以下のごとき処置を行った。第 I 群は無処置群、第 II 群は

30~35%酸素混入下での2ATA, 90分/日加圧群、第 III 群は大気下における2ATA, 90分/日の加圧群である。第13週齢において³H-lysine 0.4 μ g/g を尾静脈より注射し、2時間後にギロチン法にて採血し屠殺、心、大動脈、腸間膜動脈中の N-C protein を抽出し実験 I と同じ操作にて各臓器に取り込まれた³H-lysine の radioactivity を測定した^{3)~5)}。

結 果

実験 I : Clonidine は7週齢以降のすべてのラット群において降圧効果が著しく、8週齢においてすべてのラットが徐脈となる(図1-A)。いずれのラット群においても心、大動脈の N-C protein への³H-lysine の取り込みに有意差はない。これらより小さな睪丸動脈、腸間膜動脈で見ると、WKY に比し SHR, SHRSP では著明に高い(図1-B)。Clonidine 投与は睪丸動脈中の N-C protein への³H-lysine の取り込みを全てのラットにおいて有意に ($P < 0.001$) 低下させる。腸間膜動脈においても SHR を除きほぼ同様である(図1-B)。なお血清中の free lysine specific radioactivity はいずれの群においても同一レベルであった。

実験 II : WKY の血圧はわずかに上昇するが、130mmHg 以上にならない。3群ともほぼ同レベルである。SHR, SHRSP の血圧上昇は急激であり、7週齢をこえると WKY の血圧より高値である。OHP 療法は高血圧ラットの血圧にも何らの影響を与えない(図2)。各臓器の N-C protein への³H-lysine の取り込みを図3に示す。心臓においては3種のラット間に有意差はなく、OHP も

*富山医科薬科大学医学部泌尿器科

**齊藤労災病院

***千葉大学医学部中央手術部

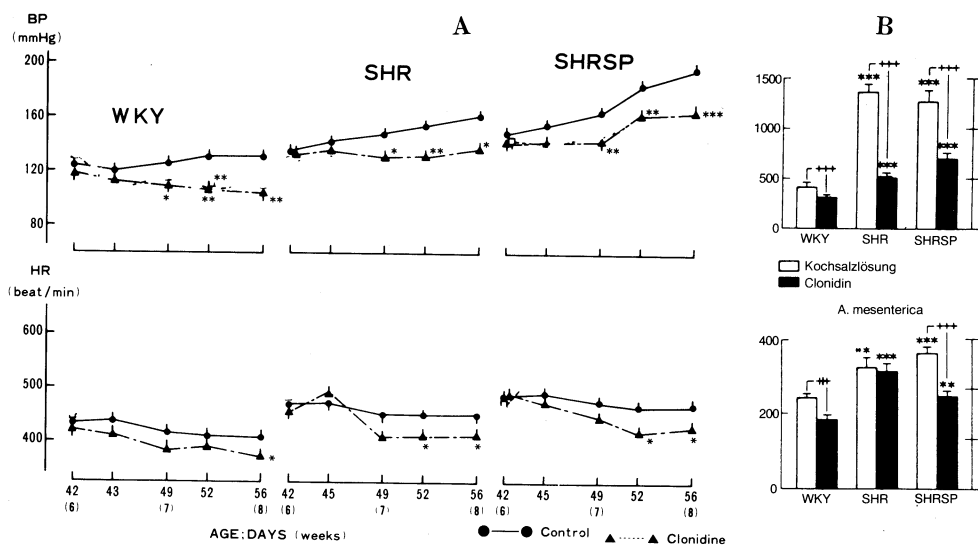


図1-A : Effect of clonidine HCL on the development of blood pressure in WKY, SHR and SHRSP. Clonidine HCL was administered $200\mu\text{g}/\text{kg}$ s. c. twice daily for 14 days. Each bar represents mean \pm S.E.M. Significance of differences from salinetreated control rats at the same experimental day (week) : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

B : Incorporation of ^3H -lysine (dpm/mg protein) into the A. spermatica interna & A. testicularis or into the A. mesenterica. Vertical bars : \pm S.E.M. Significance of differences from salinetreated rats : ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, Significance of differences paired comparisons : *** $p < 0.001$.

有意の効果を示さない(図3)。大動脈においては SHR では WKY よりやや高値で ($p < 0.05$) である。OHP 療法は一部の高血圧ラットに軽度ながら影響を与える。III群の SHR は I群の SHR よりやや低く ($p < 0.05$)、II群の SHRSP は I群の SHRSP よりやや低い ($p < 0.05$)。腸間膜動脈における N-C protein の変動は著明である。WKY に比し SHR, SHRSP では有意に高い (おのおの $p < 0.05$, $p < 0.001$)。OHP 療法は SHR でも N-C protein 中への ^3H -lysine の取り込みを有意に減少させた ($p < 0.05 \sim p < 0.01$)。血清中の ^3H -lysine の radioactivity はほぼ同レベルであった。

考 察

血清中の ^3H -lysine のレベルが同一なので、各検体中の N-C protein への ^3H -lysine の取り込みはそのまま比較することができる。Clonidine はすべてのラットの血圧を下降させるとともに、臍丸動脈、腸間膜動脈中の本タンパク分画への ^3H -lysine の取り込みを減少させることから、本剤の降圧作用として N-C protein の代謝低下が関与

していることが推測された。高血圧ラットの early hypertensive stage においてこれら小動脈の N-C protein 中への ^3H -lysine の取り込みが WKY のそれに比し顕著に高いことから、この genetically hypertensive rat の昇圧に本タンパク分画の代謝亢進が強く関与していることが推測された。この結合織タンパクは hexamethonium, POB, denervation でも低下することから神経支配を受けていることが推測されている²⁾。処置は高血圧動物の血圧に影響を与えることなく N-C protein の代謝を低下させており、その真のメカニズムは不明であるが OHP が神経系を介して作用した可能性も否定できない。著者らの行った実験より OHP は副腎中のエピネフリン、ノルエピネフリン含有量を増加させることが明白となった。OHP 療法が高血圧動物の血圧に影響を与えない理由は不明であるが、N-C protein の代謝低下、カテコラミン (副腎性) の上昇がバランスがとれているのかもしれない興味深い。他の vasoactive substance が OHP 処置によりいかに変化し、互いに影響し合うかは未解決である。

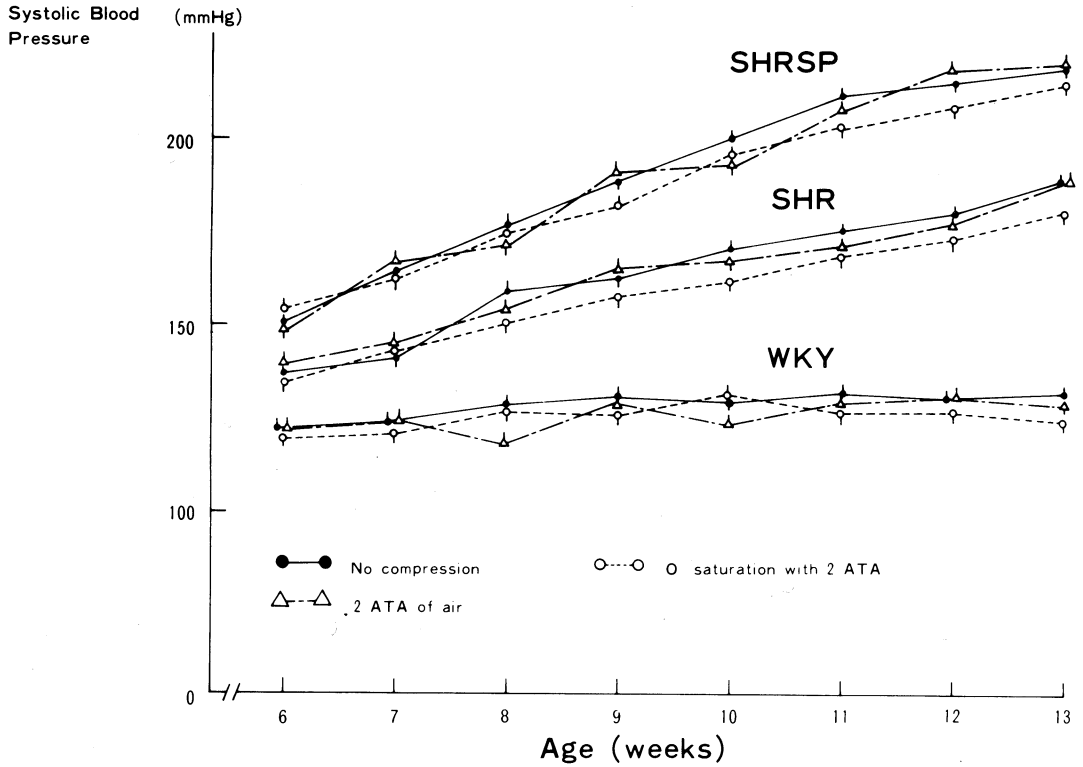


图2 Variation of systolic blood pressure in WKY, SHR and SHRSP treated from 6 weeks of age to 13 weeks of age with 2ATA of air or oxygen saturated with 2ATA. See detail in the text. Each bar represents the S.E.M.

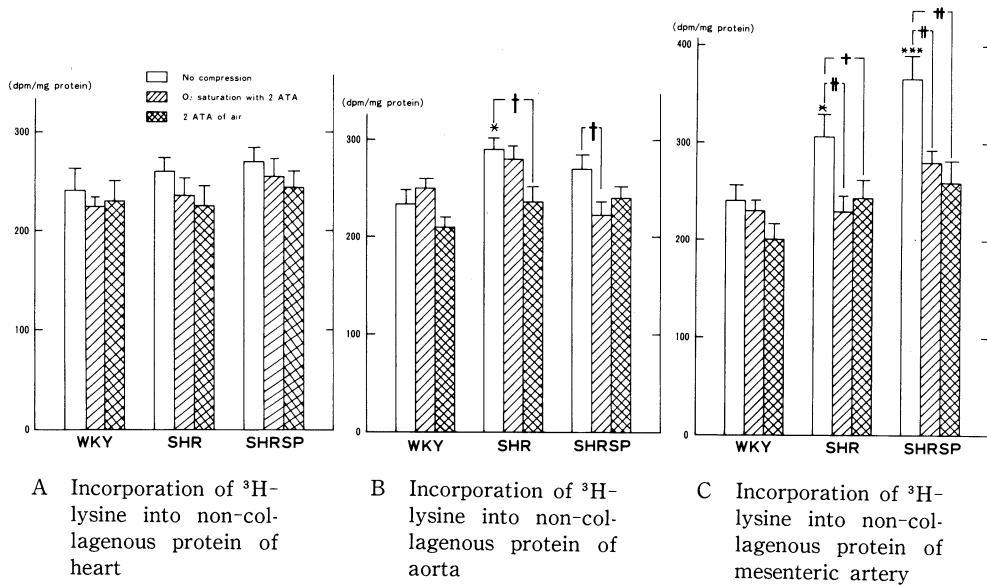


图3 Incorporation of ³H-lysine into non-collagenous protein of heart, aorta and mesenteric artery. Each column with vertical bar represents mean + S.E. Significantly different from WKY received same treatment: *p < 0.05, ***p < 0.001. Significantly different from control rats in each strain: †p < 0.01, ††p < 0.01.

結 語

- 1) 高血圧初期において, SHR, SHRSP の小動脈中の N-C protein が代謝亢進が認められ, それらの動物において clonidine 投与は降圧作用とともに N-C protein の代謝低下を惹起させた。
- 2) OHP 処置は小動脈中の N-C protein 代謝を低下させたが, 血圧には変化を与えなかった。
- 3) 以上の成績より SHR, SHRSP の昇圧に N-C protein が強く関与していること, OHP 処置が N-C protein 代謝を低下させることが明白となった。

【参 考 文 献】

- 1) Ooshima, A., Fuller, G.C., Cardinale, G.J., Spector, S. and Udenfriend, S.: Increased collagen synthesis in blood vessels of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71:3019, 1974
- 2) Yamori, Y., Nakada, T. and Lovenberg, W.: Effect of antihypertensive therapy on lysine incorporation into vascular protein of the spontaneously hypertensive rat. *Europ. J. Pharmacol.*, 38:349, 1976
- 3) Nakada, T. and Yamori, Y.: The role of vascular protein and renin in chronic two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Clin. Exper. Hypertension*, A4(3):477, 1982
- 4) Nakada, T. and Lovenberg, W.: Lysine incorporation in vessels of spontaneously hypertensive rats: effects of adrenergic drugs. *Europ. J. Pharmacol.*, 48:87, 1978
- 5) Skosey, J.L., Zak, R., Martin, A.F., Aschenprenner, V. and Rabinowitz, M.: Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. *Circ. Res.*, 31:145, 1972