ビタミン B₆ 欠乏自然発生高血圧ラット (SHR) における動脈硬化に関する研究

葛谷文男* 吉峯 徳*

《要約》 岡本、青木らにより発見された自然発生高血圧ラット (SHR) をビタミン B₆ 欠乏食で 31 週間飼育し B₆ 非欠乏群と各種臓器の動脈硬化性変化を比較した。B₆ 欠乏食で飼育した SHR では腎動脈、脳動脈、腹腔内中、小動脈に人のそれとよく似た動脈硬化性変化を認めた。すなわち腎動脈では中動脈から小動脈に到る各動脈に fibrous plaque と内弾性板の duplication が認められた。脳動脈では fibrous plaque が認められた。腹部大動脈から分岐した腹腔内中、小動脈でも fibrous plaque および血栓が認められた。冠動脈では全く硬化性変化を認めなかった。B₆ 非欠乏群では中膜の肥厚と中膜における弾力センキの増生が認められたが fibrous plaque などの内膜センキ性肥厚所見、血栓などはなかった。ビタミン B₆ 欠乏食で通常の strain rat を如何に長期間飼育しても動脈硬化性変化は認められないし現在までその様な報告が見当らない事より高血圧が動脈硬化発生に重要である事を推察した。しかし B₆ 欠乏 SHR 群では対照 SHR 群より血圧が低かった事より血圧以外に動脈硬化を促進せしめる何らかの他の genetic factor が SHR に存在する可能性も否定出来ない。

緒 言

岡本、青木¹⁾ によって見出された自然発生高血圧ラット (以下 SHR と略す) が人の本態性高血圧の実験モデルとして極めて有用な事、ならびにその末期には結節性動脈周囲炎、脳出血を始めとして所謂悪性高血圧症の際に認められる血管障害が出現する事が報告されている。一方著者らは²⁾ ビタミン B₆ 欠乏猿の動脈硬化について過去十数年来種々の知見を報告して来た。特にこの際の動脈硬化は人のそれに極めてよく似ている事を強調した。また脇田³⁾ はビタミン B₆ 欠乏状態が人でもおこり得る事、そしてその際の動脈硬化性変化がその欠乏状態と関連性のある事を報告している。しかしウィスター系その他の strain ラットにおけるビタミン B₆ 欠乏では長期間の欠乏持続にもかかわらず動脈硬化性変化はおこらなかったしその様な報告は見当らない。また高血圧が動脈硬化を促進する事は実験的にも臨床的にも広く認められている所で今回は SHR をビタミン B₆ 欠乏食で長期間飼育した場合動脈硬化性変化が促進されるか否かを検討する目的で以下の実験を行なった。

実験方法

SHR の飼育法は著者らの報告⁴⁾ と同じであり、同一のラット⁵⁾ を用いて検索した。すなわち実験期間は 31 週間であ

B₆ 欠乏 SHR 群 8 匹 (♂)、B₆ 負荷対照 SHR 群 8 匹 (♂) である。実験期間中体重と血圧を測定した。⁴⁾⁵⁾ 31 週後において大動脈、脳動脈、腎動脈、冠動脈、腹腔内諸動脈の動脈硬化性変化を光学顕微鏡的に観察した。すなわち固定は 10% ホルマリンで行ない、固定後脱水、包埋、切片作製を型の如く行ない、ヘマトキシリンエオジン染色、エラスチカワンギーソン染色、アザンマロリー染色を行ない鏡検した。

実験結果

両群の体重ならびに血圧の推移は前報に示されている⁶⁾。すなわち体重は実験中両群間に有意差はなかったが常時平均値的には B₆ (+) 群が高値を示した。一方血圧は 10 週後より両群間に有意差を認め B₆ 欠乏群が低かった。B₆ (+) 対照 SHR における動脈硬化性変化は写真 1 の如く、中膜の肥厚が認められる他にこの部における弾力センキの増生があった。しかしまだこの実験期間においては今回検索した各臓器での fibrous plaque、血栓、硝子様変性などは認められなかった。他方 B₆ 欠乏 SHR 群では写真 2 ~ 6 の如く腎動脈では内弾性板の duplication、fibrous plaque が認められた。脳では脳底動脈に fibrous plaque を認めた。(写真 7, 8) また腹部大動脈から分岐した下腹部動脈では写真 9、の如く内弾性板の増生とセンキ性増殖が認められたり、ある動脈では管腔をほとんど閉塞する血栓が認められた (写真 10)。大動脈では硬化性変化は比較的軽度で写

*F. Kuzuya, N. Yoshimine: 名古屋大学第 3 内科

写真 1. B₆ (+) 対照 SHR における腎動脈
(エラスチカワンギーソン染色)

写真 4. B₆ 欠乏 SHR における腎動脈
(エラスチカワンギーソン染色)

写真 2. B₆ 欠乏 SHR における腎動脈
(エラスチカワンギーソン染色)

写真 5. B₆ 欠乏 SHR における腎動脈
(エラスチカワンギーソン染色)

写真 3. 写真 2 の強拡大

写真 6. B₆ 欠乏 SHR における腎動脈
(アザンマロリー染色)

写真 7. B₆ 欠乏 SHR における脳底動脈
(エラスチカワンギーソン染色)

写真10. B₆ 欠乏 SHR における腹部大動脈分枝
(ヘマトキシリンエオジン染色)

写真 8. B₆ 欠乏 SHR における脳底動脈
(エラスチカワンギーソン染色)

写真11. B₆ 欠乏 SHR における腹部大動脈
(アザンマロリー染色)

写真 9. B₆ 欠乏 SHR における腹部大動脈から分岐した動脈 (エラスチカワンギーソン染色)

写真12. B₆ 欠乏 SHR における胸部大動脈
(アザンマロリー染色)

真 11, 12 の如く胸部, 腹部ともに極めて軽度のセンキ性内膜肥厚が認められたにすぎなかった。また冠動脈では全く硬化性変化を認めなかった。

考 案

以上の如き動脈硬化性変化はさきに著者らが報告した B₆ 欠乏猿の変化と極めて類似しており²⁾、高血圧変化というよりはむしろ B₆ 欠乏に、より特異性があるといえる。著者ら²⁾はさきに B₆ 欠乏猿では血圧は対照猿に比し高くなると B₆ 欠乏猿の動脈硬化は血圧と関係ないと結論した。しかし今回の実験で明らかな如く SHR 以外の strain rat は B₆ 欠乏飼育のみでは動脈硬化性変化はおこし得ず、SHR にのみおこし得る事はその意義が極めて大きい。すなわちさきの論文²⁾に示した如く今回の SHR における血圧の推移は B₆ 欠乏群で対照群より低かったが通常他の strain ラットに比しかなり高い事は事実である。したがって B₆ 欠乏単独ではおこり得なかったものが高血圧因子を加味させた事により惹起し得たという結論は否定出来ない。他方高血圧には関係なく B₆ 欠乏による動脈硬化を促進せしめる何らかの遺伝因子を SHR が別に持っているのかもしれない。ともあれ腎動脈始め腹腔内動脈、脳動脈に血栓、センキ性肥厚、内弾性板の duplicaiton を認めた事は特筆すべきものと考えらる。

結 論

SHR を B₆ 欠乏食で飼育し B₆ 欠乏猿に認められた動

脈硬化性変化と組織学的に類似した所見を腎、脳、大動脈その他腹中部、小動脈に認めた。他の strain ラットにおける欠乏飼育ではこの様な変化は現在まで作製し得なかった。この事実は B₆ 欠乏とともに高血圧性因子の重要性を示すものと考えるが B₆ 欠乏 SHR 群では対照 SHR 群より血圧が低かった事より血圧以外に動脈硬化を促進せしめる何らかの genetic factor が SHR に存在する可能性も否定出来ない。

§ 文 献

- 1) Okamoto, K. and Aoki, K.: Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Jap. Circul. J.*, **27**: 282~293, 1963.
- 2) 葛谷文男: 動脈硬化とビタミン。第17回日本医学会総会学術講演集, 第Ⅳ巻 208~215, 1967.
- 3) 脇田 保: ビタミン B₆ と動脈硬化の関連に関する組織学的並びに臨床的研究。名古屋医学, **92**: 407~415, 1969.
- 4) 吉峯 徳, 葛谷文男: 自然発生高血圧ラット (SHR) の臓器における 1-Aromatic Amino Acid Decarboxylase に対するビタミン B₆ の影響について。日本老年医学会雑誌, **11**: 29~31, 1974.
- 5) 吉峯 徳, 葛谷文男: 自然発生高血圧ラット (SHR) の臓器における 1-Aromatic Amino Acid Decarboxylase に対するビタミン B₆ の影響について (続報)。日本老年医学会雑誌, **12**: 311~314, 1975.

Abstract

**Studies on Arteriosclerosis in Pyridoxine Deficient
Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)**

Fumio Kuzuya* and Noboru Yoshimine*

Authors investigated the arteriosclerosis in pyridoxine deficient spontaneously hypertensive rats (SHR). SHR were divided into two groups. One group was feeded with pyridoxine deficient diet and the other was feeded no deficient diet (control) for 31 weeks. The arteriosclerosis as similar as these in pyridoxine deficient monkeys were observed on aorta and arteries in kidney, brain and the other portions in pyridoxine deficient SHR. That is to say, the fibrous plaque, duplication of internal elastic membrane and thrombosis were observed

in pyridoxine deficient SHR. In SHR feeded with control diet, only a few pathological changes (the thickness and the production of elastic fibre) in media in small arteries were noticed.

It was supposed from above results that SHR have some hereditary factors increasing arteriosclerotic changes in pyridoxine deficient conditions or the hypertension will be a very important genetic factor for arteriosclerosis.

*The Third Department of Internal Medicine,
Nagoya University School of Medicine,
Showa-ku, Nagoya