遺伝性高脂血症兎 (WHHL) に認められた 心筋梗塞と冠状動脈硬化*

畑 中 薫** 伊 藤 隆*** 塩 見 雅 志***
山 本 章** 渡 辺 嘉 雄***

I. 目 的

心筋梗塞と冠状動脈硬化の密接な関係は広く知られているが、冠状動脈に強い閉塞性病変があるのに無症状の患者も多数存在する。冠状動脈病変と虚血性心筋病変の関係についての直接的な研究

は臨床例では限界があり、疾患モデル動物の開発が望まれる。

渡辺らが繁殖した WHHL 兎は高コレステロール血症と粥状硬化を自然発症し¹⁾、この病態は低比重リポ蛋白 (LDL) に対するレセプターの異常によることが明らかとなり²⁾、家族性高コレステ

Fig. 1 Histology of the lateral wall of the left ventricle of the heart of Case E-25 rabbit. Muscle cells are massively replaced by fibrous tissue. Lateral wall thinning is found. The picture is consistent with old myocardial infarction. H. E. stain $\times 13$.

* 1986年1月、日本動脈硬化学会 昭和60年度冬季大会において発表

** 国立循環器病センター研究所病因部

*** 神戸大学医学部動物実験施設

Fig. 2 Histology of the heart in Case 5-800-2 rabbit with probably reparative stage of myocardial infarct. Subendocardial zone at postero-septal area discretely shows removal of myocardial fibers. Fibrosis has not yet occurred. The picture is consistent with infarction of about 3 wk duration. H. E. stain $\times 30$.

Fig. 3 Histograms of ages with the frequency of myocardial lesions in male and female WHHL rabbits. MI (-): rabbits without myocardial infarction. MI (+): rabbits with myocardial infarction.

Fig. 4 Photomicrograph of the LCX of Case 6-817-13 rabbit showing almost total occlusion of the lumen. A slitlike true lumen (arrow-head) can be seen. EVG stain $\times 75$.

Fig. 5 Relationship between numbers of narrowed main coronary arteries and the incidence of myocardial lesions in WHHL rabbits. Spearman's $\rho=0.949$, between the numbers of vessels with luminal narrowing and the frequency of rabbits having myocardial lesions.

ロール血症 (FH) の疾患モデル動物として利用されている。渡辺らは WHHL 兎の冠状動脈にも粥状硬化があることを報告した^{3,4)}。

今回われわれは WHHL 兎に心筋梗塞を認めたのでその頻度と冠状動脈硬化との関係について報告する。

II. 材料と方法

4~55 月齢の WHHL 兎ホモ接合体 100 羽 (雄 41, 雌 59) および 25~30 月齢の正常日本白色兎 30 羽を用いた。血清中の総コレステロール (TC) とトリグリセリド (TG) を測定した。各週齢ごとに殺して心臓を心基部に平行に 4 分割して組織学的に調べた。

III. 成績

1) WHHL 兎群に限り 29 羽に新旧の心筋梗塞が認められた (Figs. 1, 2)。雄 11 羽, 雌 18 羽に存在し, 性差は認められなかった。年齢では 4~50 月齢に広く分布していた (Fig. 3)。心筋梗塞群の全てにおいて冠状動脈の主幹部が粥状硬化により 75% 以上狭窄していた (Fig. 4)。そして左前下行枝・左回旋枝・右冠状動脈の三枝ともに 75% 以上の狭窄が見られる群では心筋梗塞が必発していた (Fig. 5)。

2) WHHL 兎群心筋内細小動脈には内膜の線維筋性肥厚 (Fig. 6) が 45 羽 / 100 羽 (45%) に認められたが, 正常兎群にも同様の病変が 14 羽 / 30 羽 (47%) に認められた。

3) WHHL 兎群では $TC=661 \pm 18 \text{ mg/dl}$; $TG=$

Fig. 6 Papillary muscle of Case 6-817-13 rabbit. The lumen of intramuscular small artery is narrowed by fibromuscular thickening of the intima. EVG stain $\times 75$.

467 $\pm$ 23 mg/dl であり, 正常兔群の TC=58 $\pm$ 19 mg/dl; TG=63 $\pm$ 19 mg/dl に比べ, 著明に上昇していた。

IV. 結論と考察

1) 心筋梗塞は冠状動脈主幹部の狭窄の高度な例にのみ認められたことは従来の人体例の報告と一致する。したがって WHHL 兔の心筋梗塞発病群は慢性経過を経て自然発症する心筋梗塞の有用なモデル動物である。

2) 冠状動脈主幹部の粥状硬化が WHHL 兔群に限定して認められたことは, この病変が高脂血症に起因することが強く示唆される。さらに心筋梗塞に性差が認められず, 若齢期にも分布していることはヒトの FH の報告⁵⁾と一致する。

3) ところが冠状動脈末梢の細小動脈の硬化性病変は正常兔にも認められたのでこの病変は高脂血症以外の原因によると考えられるが, その病因は不明である。

謝辞 本研究に協力して頂いた井上充子嬢に深謝する。

文 献

- 1) Watanabe, Y.: Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit): Incidence and development of atherosclerosis and xanthoma. *Atherosclerosis*, **36**: 261-268 (1980).
- 2) Bilheimer, D. W., Watanabe, T. and Kita, T.: Impaired receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**: 3305-3309 (1982).
- 3) 伊藤 隆, 渡辺嘉雄, 塩見雅志: 冠状動脈病変が未成熟期に自然発症する WHHL-rabbit. *脈管学*, **22** (4): 229-232 (1982).
- 4) Watanabe, Y., Ito, T. and Shiomi, M.: The effect of selective breeding on the development of coronary atherosclerosis in WHHL rabbits, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **56**: 71-79 (1985).
- 5) Roberts W. C., Ferrans, V. J., Levy, R. I. and Fredrickson, D. S.: Cardiovascular pathology in hyperlipoproteinemia: Anatomic observation in 42 necropsy patients with normal or abnormal serum lipoprotein patterns. *Am. J. Cardiol.*, **31**: 557-570 (1973).

Summary

WHHL Rabbit as an Animal Model of Spontaneous Myocardial Infarction

Kaoru HATANAKA*, Takashi ITO**, Masashi SHIOMI**,
Akira YAMAMOTO* and Yoshio WATANABE**

*Department of Etiology/Pathophysiology, National Cardiovascular Center Research Institute

**Institute for Experimental Animals, Kobe University School of Medicine

Myocardial infarcts were frequently seen in the homozygous WHHL rabbits that had severe atherosclerotic lesions at radices of main coronary arteries. Normal control rabbits with normolipidemia at the same age had neither atherosclerosis of main coronary arteries nor myocardial infarcts. However, some control and homozygous WHHL rabbits had intimal thickening of small arteries in the myocardium with tiny focal necroses of myocardium around those affected vessels.

These findings suggest that intimal thickening

of small arteries was related to neither a predisposition of WHHL rabbits nor hyperlipidemia, and that the myocardial infarcts peculiar to the WHHL rabbits were mainly caused by hypercholesterolemia like familial hypercholesterolemia in man. Thus, the WHHL rabbit may be a useful model of human myocardial infarction in general as well as a model of familial hypercholesterolemia.

Key words: WHHL rabbit, coronary atherosclerosis, myocardial infarction, familial hypercholesterolemia, arteriosclerosis.