高脂血症と高血圧によるラット動脈壁酵素活性の変動*

滝口 祥 令** 白 崎 康 文** 富 田 多嘉子**

林 栄 一**

はじめに

高脂血症と高血圧はともに動脈硬化の危険因子であり、高脂血症を伴う高血圧では動脈硬化の進展が促進されることが疫学的にも実験的にも明らかにされている。自然発症高血圧ラットを用いた研究で、著者らはすでに高血圧により動脈壁 cholesterol esterase (CEase) 活性が特異的に低下すること、またそれに伴い動脈壁 cholesterol esters (CE) が増加することを認め、動脈硬化と高血圧の関係の一部明らかにしたり、本研究では自然発症高血圧が高脂血症を伴う場合の動脈壁酵素活性の変動について検討した。

実験方法

実験 I 及び II では 10 週齢の雌 Wister Kyoto Rat (WKR) と脳卒中易発性自然発症高血ラット (SHR-SP) をそれぞれ 2 群に分け、1 群には、1% cholesterol (CHL), 0.5% cholic acid を含有する合成飼料を 16 週投与し、他の 1 群には、CHL を含有せず 0.5% cholic acid のみ含有する飼料を同期間投与し対照群とした。実験 III では 10 週齢の雄及び雌 SHR-SP をそれぞれ 2 群に分け、1 群には、recerpine 2.8 mg, methyclothiazide 100 mg, hydralazine 200 mg/Kg-diet を含有する上記 CHL 飼料を 16 週間与え、0.1% KCl を飲料水の代わりに投与した。飼育後屠殺し CEase, N-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAGA), acid phosphatase (AP) 及び lipoprotein lipase (LPL) 活性、動脈壁 CE 含量をすでに述べた方法で測定した²⁾。

実験結果および考察

実験 I: 正常血圧 WKR に CHL 飼料を投与すると、血清 CHL レベルは 16 週後には対照群の 100 mg % に対し、1,700 mg % にまで上昇した。この系を用いて高脂血症のみによる酵素活性への影響をみると、CEase, NAGA, AP 活性には変化はなかったが、LPL 活性は対照群に比し約 3 倍上昇した。

実験 II: CHL 飼料投与により雌 SHR-SP の血清 CHL レベルは、16 週後には 2,000 mg % にまで上昇したが、これによる血圧への影響はなかった。(CHL 飼料投与群: 220 ± 1 mmHg [6], 対照群: 217 ± 6 mmHg [6])。高脂血症高血圧群で動脈壁 CEase 活性は高血圧のみの群に比して約 28% 有意に上昇し、LPL 活性も同様に上昇した。しかし AP 活性に変化はなかった。このような CEase 活性の上昇にもかかわらず、動脈壁 CE 含有は CHL 飼料投与群で約 2.5 倍増加した。従って高脂血症高血圧群では、CEase 活性の上昇を上まわる多量の脂質の浸潤があったと考えられる。(Fig. 1)

実験 III: CHL 飼料投与高血圧群の血圧は雄 233 ± 11 mmHg [7], 雌 205 ± 4 mmHg [9] であり、降圧処理することにより、それぞれ 130 ± 3 mmHg [8] 及び 132 ± 3 mmHg [8] に低下した。血清 CHL レベルは雌の場合、降圧剤処置群で初期の上がり が緩やかであったが、13 週以降両群とも同じレベルになり 16 週後には 1,750 mg % に達した。これに対し、雄では両群とも一時的に 700 mg % にまで上昇したが、解剖時には 200 mg % と雌に比べて著しく低い値を示した。Fig. 2 に雌における動脈壁酵素活性の変化を示した。高脂血症を伴う高

* 1980 年 6 月、第 12 回日本動脈硬化学会において発表

** 静岡薬科大学薬理

Fig. 1 Changes by hypercholesterolemia in aortic enzyme activities in SHRSP. (Effects of hypercholesterolemia superimposed by hypertension). Ten week old female SHRSP were divided into two groups; one group was given for 16 weeks a synthetic diet containing 1% cholesterol and 0.5% cholic acid, and the other group was given for the same period the above diet depleted of cholesterol. BP: blood pressure, CEase: cholesterol esterase, AP: acid phosphatase, LPL: lipoprotein lipase, CE: cholesteryl esters

* Significance ($p < 0.05$)

** Significance ($p < 0.01$)

Fig. 2 Effects of hypotensive treatment on aortic enzyme activities in hyper-cholesterolemic female SHRSP. (Effects of hypertension superimposed by hypercholesterolemia.) Ten week old female SHRSP were divided into two groups; one groups was given for 16 weeks a cholesterol diet containing hypotensive drugs and 0.1% KCl to drink, and the other group received for the same period the cholesterol diet without the drugs. CEase: cholesterol esterase, NAGA: N-acetyl-β-d-glucosaminidase, AP: acid phosphatase, LPL: lipoprotein lipase

** Significance ($p < 0.01$)

血圧では、高脂血症のみの群に比し **CEase** 及び **AP** 活性には変化なく、**LPL**, **NAGA** 活性は上昇した。しかし、高脂血症とならなかった雄では、高血圧のみによる影響のため無処置群で有意な **CEase** 活性の低下がみられた。このことから、高脂血症を伴う高血圧では、高血圧による活性の低下と高脂血症による活性の上昇により、**CEase** 活性に対する効果が相殺されたものと思われる。

総 括

ラット動脈壁 **CEase** 活性は高脂血症のみでは変化しないが、高血圧を伴う高脂血症では上昇した。一方、**LPL** 活性は高脂血症により、**NAGA** 活性は高血圧によりそれぞれ上昇した。これらの結果から、高脂血症を伴う高血圧では透過性亢進など

により多量の血清脂質が血管壁に流入するにもかかわらず、高血圧による **CEase** 活性の低下のため、浸潤した脂質を十分処理することができず動脈壁の **CE** 蓄積を促すものと考えられる。

文 献

- 1) Tomita, T., Shirasaki, Y., Takiguchi, Y., Ozaki, Y. and Hayashi, E.: Hemodynamic effects on aortic enzyme activities in spontaneously hypertensive rats. *Atherosclerosis*, **37**: 409 (1980).
- 2) Tomita, T., Shirasaki, Y., Yamada, K., Endo, T. and Hayashi, E.: Age and blood pressure related changes in cholesterol esterase activity and cholesterol content in aortas of stroke prone spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar Kyoto rats. *Arterial Wall*, **IV**: 19 (1980).

Summary

Effects of Hypertension Superimposed by Hypercholesterolemia on Arterial Enzyme Activities in SHRSP

Yoshiharu TAKIGUCHI, Yasufuji SHIRASAKI, Takako TOMITA and Eiichi HAYASHI

Department of Pharmacology, Shizuoka College of Pharmaceutical Sciences, Shizuoka 422, Japan

Epidemiological and experimental investigations show that hypertension superimposed by hyperlipidemia accelerates atherosclerosis. However, the mechanism is not clearly understood. We have already reported in the previous paper that prolonged hypertension specifically decreased arterial cholesterol esterase (CE-ase) in SHR and SHRSP resulting in an accumulation of cholesterol and cholesteryl ester in the aorta. To extend these studies, the present investigation was undertaken to examine responses of the arterial enzyme to spontaneous hypertension superimposed by hypercholesterolemia. Effects of hyperlipidemia was examined by giving for 16 weeks either a synthetic diet containing 1% cholesterol and 0.5% cholic acid or the diet depleted of cholesterol to 10 week old normotensive female WKR. Effects of hyperlipidemia superimposed by hypertension was examined with female SHRSP treated likewise. Effects of hypertension superimposed by hyperlipidemia was

examined with male and female SHRSP which were given for 16 weeks the cholesterol diet either with or with hypotensive drugs. Rat arterial CEase did not change by hyperlipidemia per se, but was elevated by hypertension superimposed by hypercholesterolemia. Accompanying the change in the enzyme activity aortic cholesterol content increased significantly. On the other hand, there were no differences in aortic CEase activity between hypotensively treated and nontreated SHRSP both hypercholesterolemia. This seems to be due to counteraction between the decreasing effect of hypertension and the increasing effect of hypercholesterolemia on arterial CEase. LPL and NAGA activities were elevated by hypercholesterolemia and hypertension, respectively. These results indicated that acceleration of atherosclerosis due to hypertension superimposed by hypercholesterolemia results from relative deficiency of CEase to increased infusion of serum lipids.