脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP, Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats) に発現する不整脈の病態モデルとしての意義

原 千 高* 船 田 正 彦* 矢 田 智 子*

【目的】突然死の誘因として不整脈の発生が指摘されており、その背景には過労や社会的ストレスの関与が考えられている。心理的ストレスによる不整脈の発生機構はまだ不明な点が多いが、不整脈発生の背景に循環器疾患の存在が考えられる。一方、抗不整脈薬の前臨床薬効評価系としては、外科的手術による心臓機能障害モデルが用いられる。しかしながら、心臓機能障害の予防法や循環器疾患を背景とした不整脈発生の予防法の研究には自然発生的心臓機能障害モデルあるいは不整脈モデルの開発が必要と考えられる。本研究では、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) を不整脈モデルとして用いることができるかどうかを検討する目的で、加齢と不整脈発生および心理的ストレス負荷と不整脈発生の見地から検討した。

【方法】実験動物として、SHR 等疾患モデル共同研究会より供給された 15 週齢から 30 週齢までの雄性 SHRSP/Izm、WKY/Izm を用いた。心理的ストレス負荷は、communication box 法^{1, 2)}を用いておこなった。これは動物の情動の伝播を利用したストレス負荷法で、foot shock を受けた動物の発する情動反応を感知した動物が、ストレス反応を発現するのである。SHRSP は、非観血式自動血圧測定装置

(Softron 社製) を用いて定期的に尾動脈より血圧を測定し、3 回以上最高血圧が 200mmHg を超えたことを確認して用いた。ラットに心電図測定用送信器カプセルの植え込み手術を行い、術後回復期間を置いた後、communication box への habituation 期間を設け、その 1 日目と 5 日目に心電図を記録した。Habituation 期間終了後、その翌日より 3 日間の心理的ストレス負荷実験を開始し、ストレス負荷 1 日目と 3 日目に心電図を記録した。心電図の測定および解析には、Data Sciences 社製テレメトリーシステムおよび AD Instruments 社製 MacLab システムを用いた。心電図の記録は、動物を communication box へ入れた直後から約 30 分間記録した。

【結果】表 1 に示すように、SHRSP では、加齢とともに不整脈の発生頻度が増加した。不整脈の発生頻度は心理的ストレス負荷により更に増加した。WKY では、どの週齢でも habituation 期間にもストレス負荷期間にも不整脈の発生は認められなかった。発生した不整脈は、大部分心房性期外収縮であった。ストレス期間中の一分間あたりの R-R 間隔の平均値の標準偏差 (SD) を経時的に見ると (図 1)、WKY、SHRSP ともにストレス負荷により habituation 時に比較して有意に大きくなり、また WKY より SHRSP で、SD が有意に大きくなった。また、この不整脈は β 遮断薬 atenolol の前処置で抑制された。

* 第一薬科大学薬理学

〒 815-8511 福岡市南区玉川町 22-1

Tab.1 各週齢における不整脈発生頻度

	15 weeks old		20 weeks old		30 weeks old	
Treatment	WKY	SHRSP	WKY	SHRSP	WKY	SHRSP
Habituation Day1	0%	0%	0%	0%	0%	80%
Habituation Day5	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Stress Day1	0%	40%	0%	0%	0%	100%
Stress Day 3	0%	20%	0%	60%	0%	100%

Fig. 1 SHRSP (30 週齢) の R-R 間隔の平均標準偏差の経時的変化

【考察】SHRSPは、心理的ストレス負荷により心房性期外収縮の発生が認められ、また心電図のR-R間隔の平均値の標準偏差が有意に大きくなった。また、不整脈発生は β 遮断薬で抑制された。これらは、不整脈発生が心理的ストレスによる交感神経性緊張に基づいていることを示唆する。また、30週齢以降に非ストレス負荷時にも不整脈発生が確認されたことから、この不整脈はSHRSPの慢性的高血圧症による心機能障害の発生を示唆する。以上、30週齢を境として、SHRSPは心機能障害性不整脈モデルとして

ばかりでなく交感神経緊張型不整脈のモデルとしての応用が考えられる。

文 献

- 1) 小川暢也、桑原寛：情動のコミュニケーション、精神身体医学、6：352-357 (1966).
- 2) Ogawa, N., Hara, C., Takaki, S.: Anxiolytic activity of SC-48274 compared with those of buspirone and diazepam in experimental anxiety models. Japan J. Pharmacol. 61: 115-121 (1993).