脳卒中易発症ラットの血圧と血管障害に及ぼす 食塩負荷および自由運動の影響

安部 孝* 富田耕太郎** 坂元晃史*** 浅見俊雄*
東 恵彦**** 福田芳郎***** 広田公一*****

THE EFFECT OF VOLUNTARY EXERCISE AND THE INFLUENCE OF SALINE LOADING ON SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND VASCULAR LESIONS IN STROKE-PRONE SHR

TAKASHI ABE, KOTARO TOMITA, TERUFUMI SAKAMOTO, TOSHIO ASAMI,
TOKUHIKO HIGASHI, YOSHIRO FUKUDA and KOICHI HIROTA

Abstract

The effects of voluntary exercise on resting systolic blood pressure and vascular lesions of stroke-prone spontaneously hypertensive rats (stroke-prone SHR) were investigated with and without 1 % saline loading. Forty male stroke-prone SHR aged 7 weeks were assigned to one of 4 experimental groups. Each consisted 10 animals; sedentary control (S), sedentary with 1 % saline loading (SS), exercised control (E), and exercised with 1 % saline loading (ES). Animals were sacrificed at the 5th week. In the prehypertensive phase, resting caudal arterial systolic blood pressure was significantly lower in the E group than in the S group. However, after being loaded with 1 % saline, the ES group showed higher resting systolic blood pressure than those of the SS group. In addition, the ES group revealed severer renal, myocardial, and cerebrovascular lesions than those of the rest of the groups.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 1988, 37 : 317~322)

key words : voluntary exercise, saline loading, stroke-prone SHR, systolic blood pressure

I. 緒 言

高血圧の予防ないし治療は脳血管障害の発症予防という面から最も重要な要因であり、減塩食に代表される食餌療法や種々の降圧剤による治療を実施することにより高血圧をコントロールすることが一般に行われている。これらの治療法とは別

に、運動を継続的に行うことで血圧をコントロールするところもなされ、その降圧効果と降圧機序の解明が試みられている。

高血圧を自然発症するラット⁷⁾を用いた実験的研究では、自発的な運動^{3,4,9,11,12)}あるいは強度の低い強制運動¹⁵⁾を負荷することによって、血圧上昇を抑える効果のあることが報告されている。ま

*東京大学教養学部保健体育科
〒153 東京都目黒区駒場3-8-1

**和歌山大学経済学部保健体育
〒640 和歌山県和歌山市栄谷930

***昭和大学薬学部生理化学
〒142 東京都品川区旗の台1-5-8

****筑波大学基礎医学系
〒305 茨城県新治郡桜村天王台1-1-1

*****順天堂大学医学部病理学
〒113 東京都文京区本郷2-1-1

*****日本体育大学体育生理
〒158 東京都世田谷区深沢7-1-1

College of Arts and Science, University of Tokyo, Meguro-ku, Tokyo 153

University of Wakayama, Wakayama 640

School of Pharmaceutical Science, Showa University, Shinagawa-ku, Tokyo 142

Institute of Basic Medical Science, University of Tsukuba, Ibaraki 305

School of Medicine, Juntendo University, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Department of Exercise Physiology, Nippon College of Physical Education, Setagaya-ku, Tokyo 158

た, この高血圧自然発症ラットよりもさらに血圧の上昇が著しく, その95%以上が脳卒中を発症する脳卒中易発症ラット⁸⁾においても適切な運動を実施すれば血圧の上昇を遅らせることができることが認められている^{5,6)}. しかし, この様な結果は他の環境要因を全て一定に保った条件下において導かれたものであり, 血圧に影響する他の要因, たとえば食塩過剰摂取の状態においても同様の効果が期待できるかは不明である. 遺伝的に高血圧の素因をもつヒトやラットが食塩を過剰摂取すれば高血圧が発症しやすくなることは明らかであるが, 食塩による影響を運動がどの程度相殺しえるかは興味深いところであり, その効果についてはまだ明らかにされていない¹⁾.

そこで, 本研究は実験動物に脳卒中易発症ラットを用い, 食塩負荷時の運動が血圧, さらにには血管障害に及ぼす影響について検討した.

II. 実験方法

A. 実験動物

実験に用いた脳卒中易発症ラット (Stroke-prone SHR) は日本ケミファー (株) 研究所より提供されたもので, 近畿大学医学部病理学教室のコロニーより分与された F₃₄ を継代選択交配して得られた子孫である. このラットを1週間予備飼育した後, 雄の同胞をとって無作為に運動群 (n=20) と安静対照群 (n=20) に分け, 両群の半数に飲料水として1%食塩水を, 残りの半数には水道水を自由に与え, 生後7週齢より実験に入った. 動物は12時間明暗サイクルの恒温室 (室温23±1℃) にて

飼育し, 固型飼料はオリエンタル酵母MFを用いた. 食餌量は各ケージの固型飼料から自由摂取により減少した量を計量し, 1週間にラット1匹当りの量を求めた.

B. トレーニング条件

トレーニングには水車式の自由運動装置を用いた. 運動群のケージにこの運動装置を取り付け, ラットが自発的に回転輪をまわした回数をカウンターに記録させた. 対照群は運動量を制限するため運動群よりも小さな個別ケージ (15×21×H 15 cm) で飼育した. 5週間の実験期間を通して, 毎日動物を観察するように努めた.

C. 血圧測定装置

血圧測定は Tail pulse pick up 法による, USM 105 R 型自動血圧記録装置 (植田製作所) を用い暗期に行った. ラットへの加温は38~40℃で10分間とした.

D. 病理組織標本

実験終了後, エーテル麻酔下でラットの腸骨動脈分岐部より採血し, ただちに, 脳, 心臓, 腎臓を摘出し, 病理組織学的検索を行った. 各組織は秤量後, 10%ホルマリン液にて固定, パラフィン包理を行い, 脱パラフィン後, Hematoxyline-Eosin 染色, Elastics van Gieson 染色等を行った.

III. 実験結果

A. 体重, 摂水量, 食餌量および走行距離

実験期間中の体重, 摂水量, 食餌量および走行距離を表1に示した. 体重は実験開始時および5

Table 1. Effect of voluntary exercise and influence of saline loading on body weights, food consumptions, and fluid intakes of male stroke-prone spontaneously hypertensive rats.

Group	n	Body weight (g)		Food consumed (g/day)	Fluid intake (ml/day)	Running distance (km/week)
		initial	5 wk			
Sedentary H ₂ O	10	127±3	202±6	16.6±0.5	30±1	
Activity H ₂ O	10	124±3	219±8	19.5±0.7**	35±2*	8.6±1.2
Sedentary 1% NaCl	10	127±3	222±6	18.6±0.5**	53±3**	
Activity 1% NaCl	10	130±4	213±9	19.7±0.9**	58±4**	7.0±0.8

Values are mean±SE. Significantly different from sedentary-H₂O group at *p<0.05, **p<0.01.

週間後ともに各群間に有意な差は認められなかった。食餌量は水道水-安静群に比べ、他の3群で有意に高い値を示した。摂水量では食塩負荷の2群が水道水摂取の2群よりも明らかに高い値を示し、水道水群でも運動群のほうが有意に高かった。運動群の週当りの走行距離は水道水群が平均8.6 km, 食塩負荷群が平均7.0 kmであり、両群に有意な差はみられなかった。

B. 血圧

安静時収縮期血圧の変化を図1に示した。水道水を摂取した2群の血圧をみると、安静群よりも運動群が低い値を示し、トレーニング1週目と2

Fig. 1. Effect of voluntary exercise and influence of saline loading on resting caudal arterial systolic blood pressure of male stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Values are means $\pm$ SE for 10 animals. Significantly different from sedentary-H₂O group at * p <0.05, ** p <0.01.

週目では安静群が 156 ± 3 , 172 ± 3 であったのに比し、運動群ではそれぞれ 144 ± 3 , 164 ± 2 と両群に有意差が認められた。しかし、食塩負荷の2群では水道水摂取群に比較して、血圧の上昇が大きく、逆に運動群のほうが実験期間を通して血圧は高い値を示していた。対照群である水道水摂取の安静群に比べ食塩負荷-運動群の血圧は有意に高値であった。

各ラットの運動量と血圧上昇の関係をみるため、水道水摂取および食塩負荷の両運動群について、実験期間中の血圧上昇量と週当りの平均走行距離との関係を検討した(図2)。その結果、水道水群では $r = -0.417$ で有意ではないが週当りの走行距離が多いラットほど血圧の上昇量は低い傾向を示していた。ところが、食塩負荷群では $r = 0.521$ ($p < 0.05$) で走行距離が多いラットの方が血圧の上昇量が高いというまったく対照的な傾向が認められた。本研究は自由摂水であったため、食塩負荷群において、もし、運動量に比例して摂水量(食塩負荷量)が増加しているとすれば、それが血圧上昇の促進に結びつく可能性が考えられたが、摂水量と走行距離の間には、実験期間を通じた平均値、あるいは1週間ごとに区切った平均値でみた場合においても両者に明らかな関係は認められなかった。

C. 病理標本

各群における腎、心、脳の血管病変の発現頻度を表2に示した。表中では病変の発現範囲を4段階に分けて表した。すなわち、わずかに病変がみ

Fig. 2. Relationship between average weekly running distance and change in resting caudal arterial systolic blood pressure during experimental period.

Table 2. Grading of renal, myocardial and cerebrovascular lesions.

Group	n	Kidney				Heart				Brain			
		—	+	++	+++	—	+	++	+++	—	+	++	+++
Sedentary H ₂ O	5	4	1	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0
Activity H ₂ O	5	3	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
Sedentary 1% NaCl	7	3	2	2	0	5	2	0	0	7	0	0	0
Activity 1% NaCl	7	0	1	3	3	0	6	1	0	3	2	2	0

つかれるものを(+), 病変が無数にあるものを(+++)とし, その中間を(++)とした. また, 病変がみられないものは(-)で表した.

1. 腎の小動脈病変

腎の弓状動脈より小葉間動脈にかけての中膜から内膜にみられたフェブリノイド変性を伴う線維化は水道水摂取群よりも食塩負荷の2群で高頻度に認められた. なかでも, 食塩負荷の運動群では全例に広範囲の小動脈病変, 線維化がみられ, 食塩負荷安静群よりもさらに発現頻度が高く, その範囲もより広いものであった.

2. 心の小動脈病変

主に心筋内の小動脈にフェブリノイド変性を伴う線維性肥厚と, 内腔の著明な狭窄~閉塞がみられ, さらに, 周囲心筋に線維化や出血などが局所的にみられた. これらの血管の変化は食塩負荷の安静群で7例中2例に, 運動群では全例に認められたが, 水道水摂取の2群に病変はみられなかった.

3. 脳の血管病変

水道水摂取の2群では安静群の1例に軽い病変がみられた以外は血管病変は認められなかった. しかし, 食塩負荷群では, 安静群に病変はみられなかったものの, 運動群では7例中4例に血管病変が認められた. 血管病変は小動脈壁の線維性肥厚と, 内腔の狭窄であり, 周囲脳実質は軟化がみられた.

IV. 考 察

本態性高血圧に対する運動のトレーニング効果についての基礎的研究では遺伝的要素により高血圧を発症するラット^{7,8)}を用いた検討がなされている. たとえば, 大島と鈴木³⁾, Suzuki et al.¹¹⁾¹²⁾,

橋本ら⁴⁾, Overton et al.⁹⁾は高血圧ラットに自発的な走行運動をおこなわせたところ, 運動群の血圧を正常範囲内に留めることはできなかったが, 血圧の上昇を遅らせることができたとして報告している. また, 強制的な走運動を負荷した場合には, 運動の効果がみられたとする報告^{2,14)}と効果はみられないとする報告^{4,11,16)}, さらに, 運動強度が高い時には改善がみられないが, 適度の強度(40~60% $\dot{V}O_{2max}$)であれば血圧上昇を抑えることができたという報告¹⁵⁾もある. 脳卒中易発症ラットを用いた研究では, トレーニングの際に各ラットの個体差を重視して慎重に運動負荷を加減すれば血圧の上昇を遅らせるだけでなく, 寿命も延長することのできることが報告されている⁶⁾. しかし, このときの脳の血管病変には運動による改善はみられていない. 国井ら⁵⁾は脳卒中ラットの血圧がそれほど上昇していない時期には自由運動により血圧の上昇を抑えることができて, その後の血圧がさらに高くなる状態ではかえって運動により血圧上昇は促進されることを観察し, このような状態では運動群に血管病変が多くみられたと報告している. 本研究では生後7週令から5週間という血圧が著しく高くなっていない, 血圧が上昇していく過程において自発的運動をおこなったが, 血圧上昇は自由運動により抑えられていることが認められ, 上記の結果と同様の効果が本研究においても認められている.

食塩の過剰摂取により高血圧ラットの血圧上昇がさらに助長され, 血管障害も高頻度で発生することが報告されている¹³⁾. 本研究の1%食塩水負荷群においても血圧の上昇は著しく, 血管病変の発生頻度も高かった. さらに, この様な状態で運動を行った群では血圧上昇が抑えられることな

く、逆に促進的に働いていた。そして、血管病変も高範囲に高頻度で発生していた。特に本研究で興味をもたれた事は、水道水摂取状態では運動量の多いラットほど実験期間中の血圧上昇量が低いのに対し、食塩負荷群では逆に運動量に比例して血圧の上昇量も高いという相反する結果が得られたことである。最近、Overton et al.⁹⁾は脳卒中を早期に発症させるため飲料水に1%食塩水を用い、血圧や寿命に対する運動の効果を検討しているが、このような条件下では運動による改善はみられなかったと述べている。食塩過負荷の状態における運動がどのような過程で過度の血圧上昇をまねき、血管病変の多発に結びつくかは明確ではなく、血管壁でのNaの代謝と運動との関係について今後さらに検討する必要があるものと思われる。

これまでのラットを用いた持続的な強制運動の走行スピードはせいぜい30m/min程度の速度が上限であり、これは $\dot{V}O_2\text{max}$ の約75%以下の強度の運動であった。ところが、自由運動での走行スピードは約50~60m/minであることが報告⁹⁾されており、運動強度は相当に高いものといえる。このような自由運動では運動中にラットの血圧はかなり上昇するものと考えられ、血圧の高い状態からさらに運動中血圧が上昇すれば血管障害が起きやすくなることも考えられる。本研究では血圧上昇の大きい食塩負荷の運動群において高頻度で、しかも高範囲の血管病変が認められ、食塩負荷の安静群と比較しても全てにおいて顕著であった。このことは、食塩の過剰摂取により血圧が著しく高くなった状態では自由運動といえども強度の高い運動は血管病変をさらに促進させる可能性があるものと考えられた。

V. 要 約

脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(Stroke-prone SHR)の雄40匹を運動群(n=20)と安静群(n=20)にわけ、両群の半数の10匹に飲料水として1%食塩水を飲ませ、もう半数は水道水とし、生後7週齢より5週間飼育した。この間の血圧の変化および腎、心、脳の血管病変に対する自由運

動の影響について検討した。

1. 水道水摂取では自発的運動により血圧の上昇が抑えられて、その上昇量は運動量の多いラットほど低いものであった。

2. 自由運動に伴う血管病変への影響は水道水摂取群ではみられなかった。

3. 食塩の過剰摂取状態で運動を負荷した群では血圧上昇が著しく高く、運動量が多いもののほど血圧の上昇も高いという、水道水摂取群とは逆の傾向が示された。

4. 食塩負荷群の血管病変は腎、心、脳ともに水道水摂取群よりも高頻度で発生し、中でも運動群では腎、心は全例に、脳では7例中4例に小動脈病変がみとめられ、発現頻度も、その範囲もより広いものであった。

以上の結果から、通常の状態においては、自発的運動は血圧の上昇を改善する効果をもつが、過剰の食塩を摂取している状態で行なう高強度の運動はかえって血圧上昇に促進的に働くことが示され、血管障害の誘発を増大させるものと結論した。

稿を終るにあたり、貴重な実験動物である脳卒中易発症ラットを提供していただきました日本ケミファKK研究所安全性研究室文野裕之氏、病理標本の作成にあたり御協力いただきました順天堂大学医学部病理学教室の方々に心より感謝いたします。

本研究は一部、上原記念生命科学財団研究補助金(代表、広田公一教授)による。

本論文の要旨は第65回日本生理学会(和歌山大学、1988年4月)において発表した。

(受付 昭和63年2月29日)

文 献

- 1) 安部 孝, 坂元晃史, 広田公一, 東 恵彦(1986): コレステロール代謝に及ぼす身体トレーニングおよび食塩負荷の影響. 体力科学, 35, 145-151.
- 2) Edwards, M. T. and Diana, J. N. (1978): Effect of exercise on pre- and postcapillary resistance in the spontaneously hypertensive rat. Am. J. Physiol. 234, H 439-H 446.

- 3) 大島寿美子, 鈴木慎次郎(1976): 高血圧自然発症ラットの血圧に及ぼす運動の影響. 栄養学雑誌, **34**, 109-114.
- 4) 橋本 勲, 樋口 満, 山川喜久江, 鈴木慎次郎(1981): 日常の定期的運動の血圧上昇抑制因子の研究—強制と自由運動の違いがラットの血圧に及ぼす影響—. 体力科学, **30**, 206-231.
- 5) 国井修一, 福田芳郎, 若林一雄, 文野裕之, 広田公一, 北 博正(1982): 運動が脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の血圧及び脳血管系疾患発症に及ぼす影響. 体育学研究, **27**, 35-46.
- 6) 中村周吉郎(1979): 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットに対する長期走運動の血圧などに及ぼす効果. 体力科学, **28**, 307-313.
- 7) Okamoto, K. and Aoki, K. (1963): Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, **27**, 282-293.
- 8) Okamoto, K., Yamori, Y. and Nagaoka, A. (1974): Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ. Res.*, **34-35**, suppl. **1**, 143-153.
- 9) Overton, J. M., Tipton, C. M., Matthes, R. D. and Leininger, J. R. (1986): Voluntary exercise and its effects on young SHR and stroke-prone hypertensive rats. *J. Appl. Physiol.*, **61**, 318-324.
- 10) Pfeffer, M. A., Ferrell, B. A., Pfeffer, J. M., Weiss, A. K., Fishbein, M. C. and Frohlich, E. D. (1978): Ventricular morphology and pumping ability of exercised spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **235**, H 193-H 199.
- 11) 鈴木慎次郎, 大島寿美子(1977): 高血圧自然発症ラットにおよぼす運動の影響(第2報)—自由運動および強制運動について—. 体育科学, **5**, 89-95.
- 12) Suzuki, S., Oshima, S. and Higuchi, M. (1979): Influence of physical exercise and nutrition on blood pressure of SHR. *Jpn. Heart J.* **20**, suppl. **1**, 365-370.
- 13) Suzuki, T., Morita, N. and Okamoto, K. (1978): Effect of low or high sodium diet in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta Med. Kinki Univ.*, **3**, 1-10.
- 14) Tipton, C. M., Matthes, R. D., Callahan, A., Tchong, T. K. and Lais, L. T. (1977): The role of chronic exercise on resting blood pressures of normotensive and hypertensive rats. *Med. Sci. Sports*, **9**, 168-177.
- 15) Tipton, C. M., Matthes, R. D., Marcus, K. D., Rowlett, K. A. and Leininger, J. R. (1983): Influences of exercise intensity, age, and medication on resting systolic blood pressure of SHR populations. *J. Appl. Physiol.*, **55**, 1305-1310.
- 16) Weiss, L. (1978): Adaptive cardiovascular changes to physical training in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Cardiovasc. Res.* **12**, 329-333.