

## 高血圧自然発症ラットの長期高地環境暴露による過酸化脂質の変動

小林俊夫・八木ひかる・小山関哉・平林久美・  
芝本利重・吉村一彦・福島雅夫・久保恵嗣・  
草間昌三・酒井秋男\*・上田五雨\*

信州大学医学部第1内科

\*信州大学医学部環境生理

### Lipid Peroxides of Spontaneously Hypertensive Rats Chronically Exposed to High Altitude

Toshio KOBAYASHI, Hikaru YAGI, Sekiya KOYAMA, Kumi HIRABAYASHI,

Toshishige SHIBAMOTO, Kazuhiko YOSHIMURA, Masao FUKUSHIMA, Keishi KUBO,

Shozo KUSAMA, Akio SAKAI, Gou UEDA,

*First Department of Internal Medicine and Environmental Physiology, Shinshu University School of Medicine*

**Abstract :** We studied the effects of high altitude exposure on serum lipid peroxide ( LPO ) and other lipids in spontaneously hypertensive rats ( SHR ) and normotensive Wistar Kyoto rats ( WKY ). They were randomly divided into 2 groups. Each group consisted of WKY ( n=18 ). One group ( test group ) was taken to a high altitude research station at 2400m above the sea level, where they were kept for 80 days. The other group was kept for 80 days. The other group was kept for the same period at low altitude at 610m above the sea level.

Eighty days later, they were killed, and the heart was excised. The right ventricular weight of the left ventricle and the septum were measured. Serum LPO and other lipids were determined. Serum LPO for the low and high altitude group were  $10.1 \pm 1.6$  n mol / ml and  $12.5 \pm 3.4$  n mol / ml, respectively, in SHR. in WKY, and were  $12.9 \pm 1.7$  and  $18.4 \pm 3.4$ , respectively, in SHR. Increased levels of total cholesterol, low density lipoprotein and triglyceride were observed in SHR of high altitude group, on the other hand these levels in WKY of high altitude group were decreased. These findings suggest that chronic hypoxia enhances the production of serum LPO, and lipid peroxidation is one of the important factors in hypoxia-induced cardiovascular damages.

### はじめに

生体が高地環境に長期間暴露されると、主として、低酸素環境の影響により、心肥大、とくに右心室肥大をきたすことが知られている<sup>1)</sup>。低酸素環境暴露による肺血管収縮により、肺循環抵抗の増大して右心室肥大が生ずる<sup>2)</sup>。他方、血液の性状の変化、特にヘマトクリットの上昇も右心室肥大に関与する<sup>3)</sup>。

また、慢性の低酸素血症は、循環器系のうち特に動脈に障害を与えて、動脈硬化の発症ないし進展の因子になりうる可能性が、いくつかの臨床的観察や疫学的

研究によって知られている。例えば、海拔4,000mより4,500mに住むインディアンでは、通常は動脈硬化が稀な肺動脈にも効果病変がくることが記載されている<sup>4)</sup>。

過酸化脂質は、老化現象や各疾患をひきおこし、その進行を促す物質として目が向けられている。以前より動脈硬化病変の程度とその動脈壁中の過酸化脂質量との間には、高い相関性があることが報告されている<sup>5)</sup>。また、高血圧自然発症ラット ( spontaneously hypertensive rat 以下 SHR ) は、高度の高血圧と左心室肥大を示し、動脈硬化病変が早期より出現する。そこで、この研究では、SHR を長期高地環境に暴露し

て末消血中の過酸化脂質および脂質の変動を検討し、長期高地環境暴露が心脈管系に及ぼす影響を代謝面から検討した。

検 討

4週令の SHR (n=30) と対照してSHR の原種である正常血圧を示す Wistar-Kyoto rat (以下 WKY, n=36) を用いた。それらを低地飼育群 (海拔610m、松本市、信州大学医学部動物実験室内にて96日間飼育) および高地環境飼育群 (低地で16日間飼育後、海拔2,400m、八ヶ岳黒百合平に移し、天幕内にて80日間飼育) の2群にアトランダムに群別した。飼料は SHR および WKY とも、また、低地および高地群ともに同一飼

料 (MF、オリエンタル酵母工業、東京) を用いた。飼育終了時に、また飼育場所にてエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、脱血死させた。その後心臓を摘出し、Fulton の方式に準じ、心室を右心室と左心室 (中隔を含む) に分離し、それらの心室重量を測定した。各心室重量の比較には、体重にたいする相対値を用いた。採血後、血液を静置した後、遠心分離した血清を凍結保存した。過酸化脂質は、Slater 変法内藤法を用い、血清1当りの血清 MDA を n mol 数で示した。また、総コレステロール、トリグリセライド、LDL、VLDL を測定した。本文中の測定値は mean±SD で記し、統計学的解析は、Student の unpaired t-test により施行し、P<0.05以下を有意差ありとした。

Table.1 Body weight, relative weight of total, right and left ventricle, ratio of right to left ventricular weight of SHR and WKY at low and high altitude

	BW (g)	TV (mg / bw g)	RV (mg / bw g)	LV (mg / bw g)	RV / LV	Ht (%)
SHR : Law altitude (n=15)	321.1±16.0	3.39±0.14	0.66±0.07	2.74±0.08	0.24±0.02	45.7±1.5
High altitude (n=18)	317.5±21.2	3.59±0.13*	0.80±0.06*	2.78±0.11	0.28±0.03*	54.6±1.6*
WKY : Law altitude (n=15)	341.5±26.7	3.00±0.08	0.64±0.04	2.36±0.08	0.27±0.02	54.6±1.6
High altitude (n=18)	326.7±21.8	3.44±0.36*	0.88±0.29*	2.49±0.15*	0.37±0.07*	55.3±2.1*

Data are mean ± SD. \* <0.05

BW : body weight, TV : total ventricular weight, RV : right ventricular weight, LV : left ventricular weight, Ht : hematocrit

Table. 2 Lipid peroxide, other lipids and total protein in SHR and WKY at low and high altitude

	Lipid peroxide (n mol / ml)	Total cholest. (mg / dl)	Triglyceride (mg / dl)	LDL (mg / dl)	VLDL (mg / dl)	Total prot. (mg / dl)
SHR : Law altitude (n=15)	12.9±1.7	52.2±5.9	58.2±13.3	36.6±12.3	8.87±4.52	6.5±0.4
High altitude (n=17)	18.4±3.4*	56.5±5.47*	63.3±27.2*	51.2±8.8*	12.76±4.60*	6.0±0.3*
WKY : Law altitude (n=14)	10.1±1.6	91.8±7.4	80.5±15.5	46.6±9.6	7.77±2.59	6.5±0.4
High altitude (n=14)	12.5±3.4*	83.5±8.9*	37.8±9.7*	3.40±4.6*	11.64±4.70*	5.7±0.2*

Data are mean ± SD. \* P <0.05

## 結 果

## 1. 体重、心室重量、ヘマトクリットについて

表1に示すごとく、高地環境暴露により、体重は減少傾向、心室重量、右心室重量、心室重量比（右室/左室）、ヘマトクリットは有意の増加を示した。左室重量は SHR では、高地環境暴露によって影響はなかった。

## 2. 血清過酸化脂質、血清脂質について

表2に示すごとく、平地飼育群に比し、高地環境暴露群では、SHR、WKYともに血清過酸化脂質およびVLDLは有意の増加を示し、また血清蛋白は有意の減少を示した。SHRでは、総コレステロールおよびLDLが有意に増加したのに対し、WKYではそれらは有意の減少を示した。トリグリセライドはSHRでは増加傾向、WKYでは有意の減少を示した。

## 考 察

われわれは、既に成長過程にある4週令のSHRの長期間高地環境暴露による心肥大様式を観察し、低地飼育群では、SHRは著しい左室肥大を示したが、高地暴露群では、右室肥大の指標である心室重量比は、SHR、WKYとも有意に増加し、したがって、成長過程にあるSHRにおいては、左室肥大が最初から存在するにもかかわらず、高地環境暴露にたいして、WKYと同様に心重量の増加、特に、右室肥大をもって順応することを報告した<sup>6)</sup>。

一般に、低酸素暴露による動脈組織の変化には、現在で知られていることをまとめてみると、組織内の乳酸の貯留と乳酸脱水素酵素活性の亢進、組織内の過酸化脂質の増加および組織内リポフスチンの生成といった変化が知られている。元来、低酸素呼吸をしている動脈組織が、さらに低酸素状態になると、細胞内の呼

吸代謝によって生じる電子を受容する電子受容体としての酸素の量にも不足を生じて、細胞質分子レベルの過酸化反応の亢進をみる。そして、細胞膜の脂質分子の過酸化は膜の変成を生じて細胞の機能低下さらに細胞の壊死につながる。また、他臓器由来の過酸化脂質が血中に増量して高過酸化脂質血症が生じると、動脈壁は血清過酸化脂質そのものに触れる機会がまし、壁事態に変化が生ずる<sup>6)</sup>。Yoshikawaらは16%の低酸素状態で2-4週間ラットを飼育すると、血清および各臓器の過酸化脂質の増加がみられ、それが低酸素による臓器障害の因子となっていることを指摘している<sup>7)</sup>。SHRの過酸化脂質を測定した報告では、SHRの過酸化脂質およびその関連酵素活性はWKYに比し高値であり、また血清の過酸化脂質は雄SHRと雌SHRとでは、成長過程により、相違があり、雌ラットでは、高齢化によりその産性が抑制された。さらに、Stroke-prone-SHR (SHRSP)で、Strokeを起こした2匹の血清加酸化脂質は著しく増加しており、血管障害との強い関連性を指摘した<sup>8)</sup>。今回の実験では、高地環境暴露が80日間の短期間ではあったが、高地暴露群のSHRおよびWKYのLPOは有意に上昇したので、高地環境が心血管病変を促進させる要因になりうることが示唆された。80日間の高地環境暴露では、Strokeが発生はなかったので、低地と高地での動脈病変の程度を最終的に判定することはできなかった。今後さらに病理形態像を含めて検討を行なう予定である。

## まとめ

SHRおよびWKYを長期高地環境暴露すると、血清過酸化脂質、VLDLの有意の増加を認めた。以上の結果より、高地環境暴露は代謝面より、心脈管系に変化を及ぼすことが示唆された。

## 文 献

- 1) Alexander, A. F., Will, D. H., Grover, R. F. et al. : Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in cattle at high altitude. *Am. J. Vet. Res.* 21 : 199-204, 1960.
- 2) Rotta, A. G., Canepa, A., Hurtado, A. et al. : Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 9 : 328-336, 1956.
- 3) Sakai, A., Ueda, G., Kobayashi, T. et al. : Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep. *Jap. J. Physiol.* 34 : 871-882, 1984.
- 4) Hurtado, A. : Chronic Mountain Sickness. *J. A. M. A.* 120 : 1278-1282, 1942.
- 5) Glavind, J., Hartman, S., Clemmensen, J., et al. : Studies on the role of lipoperoxides in human pathology.

II. The presence of peroxidized lipid in the atherosclerotic aorta. *Acta Path. Micro. Scand.* 30: 1-6, 1952

- 6) 小林俊夫、八木ひかる、小山関哉他：高血圧自然発症ラットの長期高地環境暴露による心肥大様式の検討、信州大学環境化学論集、8：20-24、1986.

秦 葭哉：低酸素と動脈硬化：虚血と細胞障害、早石修、八木国夫、五島雄一郎編、pp. 167-183、医歯薬出版、1980.

- 7) Yoshikawa, T., Furukawa, Y., Wakamatsu, Y. et al. : Experimental hypoxia and lipid peroxide in rats. *Biochem. Med.* 27 : 207-213, 1982.

- 8) Tomita, I., Sano, M., Serizawa, S. et al. : Studies on the antioxidative potential of tissues and blood in spontaneously hypertensive rats, stroke-prone-SHR and normotensive Wistar Kyoto rat. *Jap. Heart J.* 19 : 671-672, 1978.