



Title	人工高分子物質の動脈硬化症発症抑制効果の検討
Author(s)	内貴, 猛; 河原, 圭治; 狩野, 猛
Citation	電子科学研究, 2, 108-110
Issue Date	1995-01
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/24322">https://hdl.handle.net/2115/24322</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	2_P108-110.pdf



# 人工高分子物質の動脈硬化症発症抑制効果の検討

自律調節研究分野 内 貴 猛, 河 原 圭 治, 狩 野 猛

ごく微量の人工高分子物質を定期的に静脈内に注入することにより, 高コレステロール食給食による実験動物でのアテローム性動脈硬化症の発症を抑制できることが報告されている。本研究ではその真偽を確かめ, その抑制機構を解明するために, 家兎を用いて血液成分, 血液粘度, 動脈硬化度, 肝臓や脾臓等の主要臓器におよぼす人工高分子物質静注の影響について検討を行った。その結果, セパラン投与により血液のヘマトクリットおよび粘度が減少し, 脾臓が異常に肥大することがわかった。動脈硬化病変部の表面積割合には統計的に有意な差は見られなかったが, セパラン投与により減少する傾向があった。

## はじめに

ラットや家兎等の実験動物にコレステロールを多く含む食餌を与えて動脈硬化病変を発症させる方法が, 動脈硬化症の研究に広く用いられている。この様な動物の静脈内にごく微量のポリアクリルアミド (商標セパラン) を血中濃度が 60 ppm 程度になるように定期的に注射すると, 動脈硬化の発症を阻止あるいは抑制できることが報告されている<sup>[1-5]</sup>。本研究の目的は, この現象を検証し, もし人工高分子物質の投与により動脈硬化の発症が抑制されるならば, その作用機序を解明することである。これにより, 逆に動脈硬化症の発症機構を解明する上での重要な情報が得られる可能性がある。また, その抑制機序がわかれば, 現在臨床的に用いられているデキストラン等の高分子物質でも同様な効果が得られるかどうかを予測でき, 動脈硬化症患者への臨床応用の可能性がわかる。本研究ではまず, 家兎の動脈硬化モデルを用いて血液成分, 血液粘度, 動脈硬化病変の表面積割合, 肝臓や脾臓等の主要臓器におよぼす人工高分子物質の投与による影響について検討を行った。

## 方 法

体重  $2.42 \pm 0.04$  kg の日本白色家兎 (n=29) を 4 つのグループに分け, (i)コントロール群 (n=8) の家兎には正常食 (ラボ R, 日本農産工業) を与えて生理食

塩水を投与, (ii)セパラン群 (n=6) の家兎には正常食を与えて人工高分子物質を投与, (iii)コレステロール群 (n=9) の家兎には高コレステロール食を与えて生理食塩水を投与, (iv)セパラン・コレステロール群 (n=6) の家兎には高コレステロール食を与えて人工高分子物質を投与した。全ての群の家兎に等しく一日 100 g の餌を与えた。高コレステロール食には, 正常食にコレステロール (2%) とコーンオイル (6%) を混ぜ合わせた餌を用いた。

人工高分子物質には分子量が  $2 \sim 3 \times 10^6$  のポリアクリルアミド (Separan AP-30, Dow Chemical Co.) を用い, この物質の 0.2% 生理食塩水溶液を週 3 回, 耳の静脈に注入した。人工高分子物質の体内での濃度が 60 ppm になるように, その物質の体内での半減期と体重の 8% と仮定して求めた全血液量から, 注入する容量を決定した。比較対象に用いる家兎には, 溶液の投与の影響を考慮する為のシャムオペレーションとして, 生理食塩水を投与した。飼育開始から初めの 4 週間は 1 週毎, その後は 2 週毎に 3 ml の血液を採取してヘマトクリット (赤血球の体積濃度), 各血球数, 血小板数, 総コレステロール量, 総脂質量等を計測した。

飼育開始から 20 週後に麻酔の過剰投与により家兎を屠殺し, 心臓と大動脈を摘出した。摘出した大動脈を血管軸方向に切り開き, 生理食塩水で洗浄した後, ホルマリンで組織固定して, 動脈硬化病変を識別するためにズダン IV で脂質を染色した。これをテレビカメ

ラで撮影し、画像処理装置を用いて動脈硬化斑の表面積割合を計測した。更に、肝臓と脾臓の重さも計測し、屠殺時に採取した血液の粘度計測や血液像（主に赤血球の形）の観察も行った。なお、測定値は平均値と標準誤差により表し、片側のt検定により有意差を検定した。

## 結 果

飼育期間中での家兎の血漿中の総コレステロール量は、図1に示したように、正常食を与えた家兎では約50 mg/dl でほぼ一定であったが、コレステロール食を与えた家兎では飼育開始から急激に上昇し、3週目で約1,500 mg/dl の安定値に達した。また、ヘマトクリットは、図2に示したように、各群とも飼育開始から徐々に減少し、20週後にはコントロール群で40.3±1.4%、セパラン群で21.8±0.6%、コレステロール群で26.5±1.8%、セパラン・コレステロール群で12.9±1.3%であった。屠殺時に採取した血液の粘度は、図3に示したように、せん断速度によって変化し、せん断速度が115.2 sec<sup>-1</sup>における値はコントロール群で5.10±0.43 cP (n=4)、セパラン群で3.71±0.25 cP (n=6)、コレステロール群で5.73±0.20 cP (n=9)、セパラン・コレステロール群で4.23±0.52 cP (n=3)であった。

肝臓と脾臓の重さを各群間で比較した結果、肝臓の重さは高コレステロール食を与えることにより約2倍

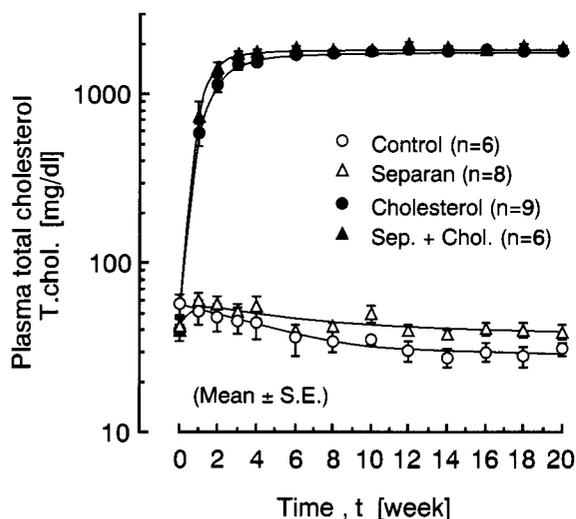


図1 血漿中の総コレステロール量の経時変化

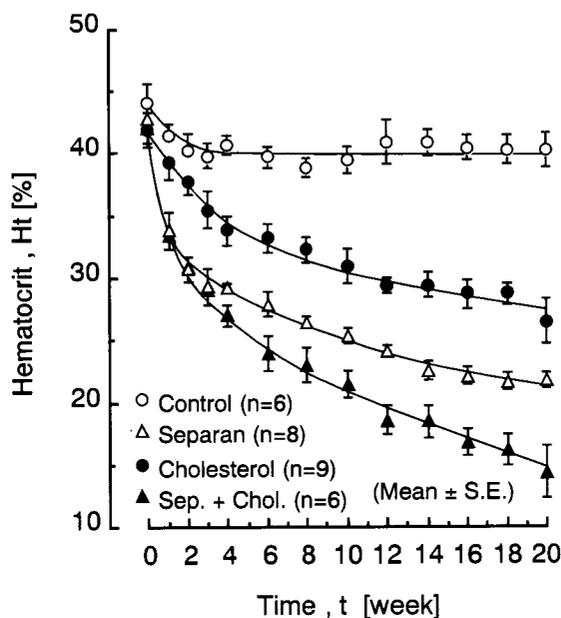


図2 ヘマトクリットの経時変化

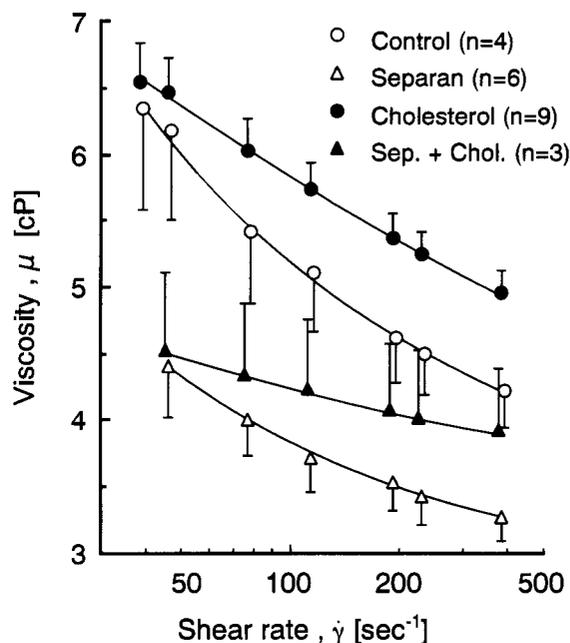


図3 血液粘度のせん断速度依存性

に増加したものの、セパラン投与には影響されなかった。一方脾臓の重さは、図4に示したように、高コレステロール食を与えることにより増加し、セパラン投与により更に増加することがわかった。

大動脈における動脈硬化病変を観察した結果、コン

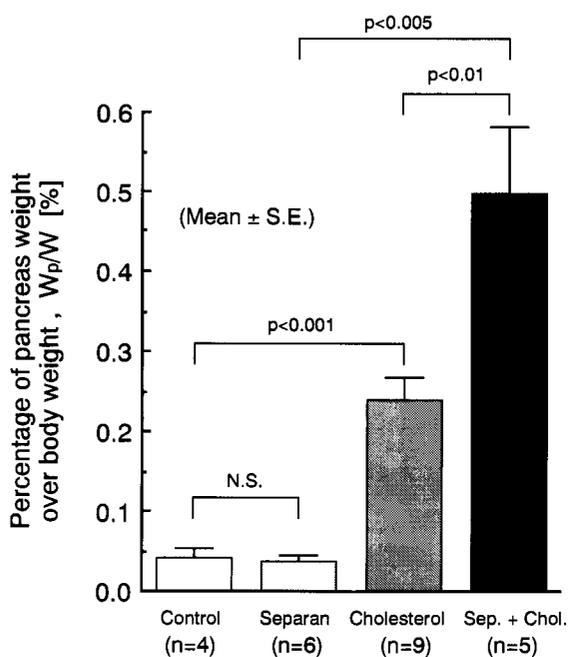


図4 膵臓の重さの比較

コントロール群およびセパラン群では病変は全く見られなかった。図5に、コレステロール群とセパラン・コレステロール群の大動脈における動脈硬化病変部の表面積割合を示す。大動脈全体 (Whole aorta) では、統計的な有意差はなかったが、コレステロール群がセパラン・コレステロール群より動脈硬化病変が多いという傾向があった。また、大動脈を弓部、胸部、腹部、分岐部の4つに分けて比較すると、何れの部位でも統計的な有意差はなかったが、腹部と分岐部で両者の差が大きい傾向にあった。

## おわりに

本研究では、セパランの投与による動脈硬化症の発

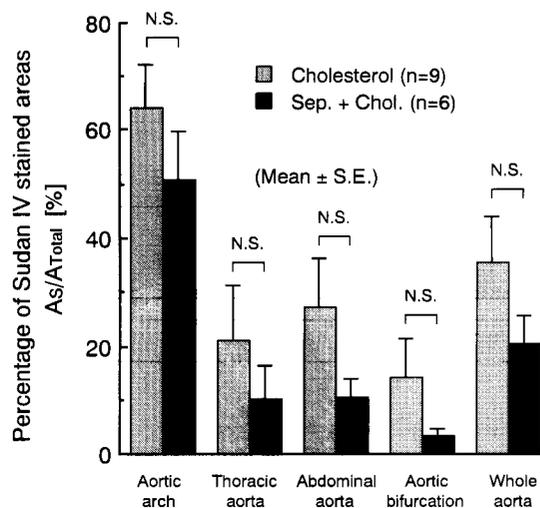


図5 大動脈の動脈硬化病変の表面積割合の比較

症に与える抑制効果は、統計的には有意に現れなかった。動脈硬化の進行の度合いを表すパラメータとして、血管内膜の厚さや血管壁の横断面積に占める内膜の割合(内膜肥厚度)がある<sup>[4]</sup>。また、動脈硬化病変が発症している位置も動脈硬化症の発症機序を解明するための重要な情報である。今後これらの事項を測定し、その結果も考慮に入れ、セパラン投与により動脈硬化症の発症あるいは進展が抑制されているかどうかを、総合的に判断していく予定である。

また、セパランは、ヘマトクリットを低下させたり膵臓を肥大させるなど、生体にあまり好ましくない影響を与えるため、今後は既に臨床的に広く用いられているデキストランについて、家兎に投与した場合にセパランと同様の効果があるかどうかを検討する予定である。

## 【参考文献】

- [1] Mostardi, R.A., Thomas, L.C., Greene, H.L., et al., *Biorheology*, 15, 1 (1978).
- [2] Greene, H.L., Mostardi, R.F., and Nokes, R.F., *Polymer Eng. and Sci.*, 20, 499 (1980).
- [3] Coleman, P.B., Ottenbreit, B.T., and Polimeni, P.I., *Circ. Res.*, 61, 787 (1987).
- [4] Faruqui, F.I., Otten, M.D. and Polimeni, P.I., *Circulation*, 75, 627 (1987).
- [5] Ertepinar, H., Stüzen, B., Özoran, A., et al., *Biorheology*, 27, 631 (1990).