

ストレス負荷が動脈におよぼす影響について

栗 原文 男・中 澤 瑞 穂・本 弘 京 巳
(武蔵野女子大学 生活科学第2研究室*)

The Effect of Stress Loading on the Main Arteries in the Cholesterol-fed Rats.

Fumio KURIHARA, Mizuho NAKAZAWA, Kyomi MOTOHIRO
Second Laboratory of Living Science, Musashino Woman' University

The response of the body to various stresses, of which we experience daily and routinely, may be elevated blood pressure and arteriosclerosis in the cardio-vascular system, induction and development of acute ulcer in the digestive organs, and many other damages. Such changes due to the stress may be caused by hormonal abnormality, and the relation of the arteriosclerosis to fat metabolism has been less studied.

In the present study, we used cholesterol-fed rats, and immobilized stress was repeatedly loaded to rats, and then any deposit of fats on the aorta wall was examined. Immobilized loading was judged to be adequate in the present study because of the facts that the adrenal gland was reduced in size, and plasma catecholamines and cortisol levels increased. Serum levels of triglycerides and the thromboxane/prostaglandins ratio increased in the cholesterol-fed and stress loaded rats. Such responses may reflect the induction of arteriosclerosis obviously. Fat deposition in the aorta of such rats was found to be slightly more in the cholesterol and stress loaded rats than in solely cholesterol loaded rats.

ストレスが高血圧や動脈硬化の発生に重要に関与していることはよく知られていることである。高血圧と社会的ストレスとの相関について最も古い疫学的な報告の1つに、1960年代アメリカ在住の黒人と白人の高血圧を起因とする死亡率の比較で黒人は白人の約7倍も高いこと、その原因としてアメリカ社会では黒人の受ける精神的圧迫が白人に比べ極めて強いためと報告されている¹⁾。この様にヒトが自分の意志を抑えざるを得ない環境や、外界の刺激であるストレスに対抗せざるを得ない状態におち入ると高血圧や虚血性心疾患を誘発するものと考えられる²⁾。そこでストレスと動脈硬化の相関についてラットを用いて解明すべく基礎実験を試みた。コレステロール負荷による動物の動脈硬化実験はウサギを中

*所在地：東京都保谷市新町 1-1-20 (〒202)

心とし、ブタ・サル等が古くからよく利用されている。これはラット・マウスが感受性について疑問がもたれているためだが、今回ラットを用いたのは、動脈硬化が発症しにくいラットに発症させることにより、かえってその発症機序の解明に適するものと思われ実施した。すなわち、ラットを用いストレスを反復負荷させ、大動脈に脂質の沈着がみられるかどうか実験を試みた。

実験方法

実験に用いたウィスター系雄ラットは10週令のもので、1週間固形基本飼料で飼育した後実験に供した。飼料は粗脂質4.6%を含むMF粉末にパーム油10%、コレステロール0.5%およびコール酸ナトリウム0.1%を添加したものをを用いた。ストレス負荷の方法は金網を用い、体圧がかからない程度に拘束した。実験飼料で4週間飼養し、その間、夜間12時間の拘束ストレスを4回負荷した、コントロール群は固形飼料群およびコレステロール添加飼料でストレスを負荷しない群とした。

結果と考察

今回の実験で拘束ストレス負荷の結果は、Table 1に示す如く、アドレナリン・ノルアドレナリンおよびコルチゾールの上昇が認められ、脾臓の変化も Fig. 1に示す如く、コントロール群に比べ著しい縮小がみられたことからストレス刺激として妥当であったと考える³⁾。

Table 1. Effect of repeated stress on serum-hormone level in rats.

	ACTH (ng/ml)	NA (ng/ml)	Cortisol (μ g/dl)
Cont. (Chol.-)	5.93 $\pm$ 1.10	3.71 $\pm$ 0.61	0.4 $\pm$ 0.1
St. (-) group	12.35 $\pm$ 1.50	7.44 $\pm$ 0.81	0.5 $\pm$ 0.1
St. (+) group	17.11 $\pm$ 1.11	10.23 $\pm$ 1.11	0.6 $\pm$ 0.1

Values are Means $\pm$ S. E.

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone.

NA: Noradrenaline.

血清脂質の変動は Table 2に示す如く、総コレステロール、リン脂質共に大きな差はないが、トリグリセリド値はストレス刺激の反復により他の値に比べ上昇した。このトリグリセリド値の上昇が動脈壁への脂質沈着に影響するものかどうか、また HDL-コレステロールのわずかな上昇理由と共に更に検討を続けたいと考えている。一方、血中トロンボキサンとプロスタグランディンの変動も動脈硬化の発症・増悪に相関があることが判ってきている⁴⁾。すなわち、トロンボキサン B₂ (TXB₂) は血小板の凝集に促進的に作用し、プロスタサイクリン (PGI₂) ならびにその代謝産物である 6 ケトプロスタグランディン F₁ アルファ (6K-PGF₁ α) は逆に血小板凝集に対し抑制的に作用し、通常はこの拮抗作用によって血小板凝集が調節されている。従って、動脈硬化症などでは TXB₂ が増加ないし増加傾向を示し、一方 6K-PGF₁ α が減少するのでこの両者の比が増加ないし増加傾向を示すものである。

この両者の変動をみると Table 3に示す如く、今回のストレス負荷により両者の比は増加した。

Table 2. Effect of repeated stress on serum-lipid level in hypercholesterolemic rats.

	T. G.	T. C.	HDL. C.	P. L.
Cont. (Chol.-)	40.4±5.6	70.4±10.6	39.8±5.1	111.8±11.3
St. (-) group	40.7±6.1	64.2± 9.6	48.2±3.8	112.9±10.8
St. (+) group	50.4±7.8	72.6± 8.9	50.8±6.5	102.6±13.5

Values are Means ± S. E.

T. G. : Triglyceride.

HDL. C. : High density lipoprotein cholesterol.

T. C. : Total cholesterol.

P. L. : Phospho lipid.

Table 3. Effect of repeated stress on serum-hormonelevel in rats.

	ACTH (ng/ml)	NA (ng/ml)	Cortisol (μ g/dl)	6K-PGF ₁ α (pq/ml)	TXB ₂ (pq/ml)	TXB ₂ /6K
Cont. (Chol.-)	5.93±1.10	3.71±0.61	0.4±0.1	29±3.2	124±10.1	4.27
St. (-) group	12.35±1.50	7.44±0.81	0.5±0.1	22±2.6	156±15.6	7.09
St. (+) group	17.11±1.11	10.23±1.11	0.6±0.1	18±4.1	185±19.3	10.27

Values are Means ± S. E.

ACTH : Adrenocorticotrophic hormone.

6K-PGF₁ α : 6Keto-Prostaglandin F₁-Alpha.

NA : Noradrenaline.

TXB₂ : Thromboxane B₂

以上トリグリセリド値の上昇およびトロンボキサンとプロスタグランディン比の上昇などから明らかにストレス反復負荷により動脈硬化症が発症したと思われる。そこでこれらラットの大動脈を比較してみた。

麻酔下で屠殺後、直ちに大動脈を可及的に下部で切断摘出し、オイルレッドで染色後、50%イソプロピルアルコールで分別した。その結果はFig. 2に示す如く、固形飼料のコントロールでは染色部もほとんどみられないが、コレステロール添加群でストレスを負荷しない例と負荷例では、共に脂質沈着が認められストレス負荷例ではわずかながら強度の脂肪沈着所見が認められた。また大動脈の断面の肉眼所見では大動脈の変化は中膜に現われている様で、線維化はみられている様であった。

今回、コレステロールを添加してストレスを負荷した場合と負荷しない場合の変化では、ストレス負荷によりトリグリセリド値の上昇、トロンボキサンとプロスタグランディン比の上昇など高コレステロール食でのストレス負荷は大動脈への脂肪沈着を促進させる傾向にあることが判った。またこの際トリグリセリド値の上昇がみられることは高脂血症、特に高トリグリセリド血症と動脈硬化進展に関する最近の知見もあり^{5,6)}、重要なことと考える。

文 献

1. CORCORAN, A. C. (1961) Lea and Febiger, Philadelphia.
2. PEARSON, H. E. S. and J. Joseph (1963) Lancet. I : 415.
3. SELYE, H. (1936) Nature. 138 : 32.

4. 永川祐三 (1980) 日本老年医学会誌17:18.
5. BATER, P. J., G. T. HOPKINS, Y. C. HA and H. B. PARK (1987) Am. Heart J. 113:538.
6. NESTLE, P. J. (1987) Am. Heart J. 113:518.