

腎皮質抽出物の血管障害作用と ACE 阻害剤の影響について

太田 善夫 鈴木 庸之

近畿大学医学部第1病理学教室

The effect of ACEI to vascular lesions produced
by renal cortical extract

Yoshio Ohta and Tsuneyuki Suzuki

First Department of Pathology, Kinki University
School of Medicine, Osaka, Japan

ABSTRACT

The renal cortex of old M-SHRSP and/or SHRSP contains a larger amount of vascular injury substance than that of WKY. On the other hand, we have clarified that angioneclerosis in various organs disappeared following treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). This study was conducted to prove whether the vascular injury effect of renal cortical extracts changed following ACEI treatment. 11-week-old male M-SHRSP had been treated with ACEI for 5 weeks, and then the renal cortical extract (fraction 4) of the treated M-SHRSP, untreated M-SHRSP and SHR B2 were obtained according to a modification of the method of Nakamura et al. Then each fraction was injected intraperitoneally to bilaterally nephrectomized WKY. Compared to various fractions, the renal cortex of M-SHRSP treated with ACEI contained a smaller amount of the vascular injury substance than the untreated M-SHRSP and SHR B2.

Key words : M-SHRSP, SHR B2, ACEI, renal cortical extract, angioneclerosis

緒 言

われわれは、これまでに、重症高血圧症を示す M-SHRSP, SHRSP に ACE 阻害剤 (ACEI) を投与すると血管壊死 (フィブリノイド物質の沈着) の発生を予防し、かつ治癒させることが可能であることを報告してきた^{1,2}。また、重症の高血圧性血管病変を有するラットの腎皮質内には血管障害性物質が存在していることを明ら

かにしてきた³。そこで、今回は、ACEI によって腎の血管病変を治癒させた M-SHRSP, SHRSP の腎皮質内に血管障害性物質が存在するか否かを検討した。また、M-SHRSP, SHRSP に比べて血圧が低く (ACEI 投与により降圧した M-SHRSP, SHRSP の血圧値とほぼ同値)、血管病変の程度が比較的軽い SHR B2 についても同様の検討を行い、血管障害作用の程度を比較した。

方 法

11週齢のオスの M-SHRSP に ACEI (SQ 29,852, 日本スクイブ株式会社) を1日体重 1 kg あたり 40 mg の割合になるように飼育用飼料 (船橋 SP) に混じて経口投与し, 治療を 5 週間継続し, 治療群とした. 非治療群には, 飼育用飼料のみを投与し, すでに重症の高血圧性血管病変を有していると思われる, 12週齢以上のオスの M-SHRSP と, 比較的軽度の病変を有していると思われる 20週齢のオスの SHR B2 の 2 群を選んで用いた. いずれのラットも, ネンブタール麻酔下に, 胸部大動脈よりカテーテルを挿入し, 氷冷したヘパリン添加生理食塩水 (2,500 unit/1,000 ml) にて十分に灌流し, 両腎を摘出した. それぞれの腎臓を 2 等分に水平断し, その断面より厚さ約 3 mm の組織片を切り出しパラフィンブロックを作った. 残りの腎臓より, 皮質のみを分離し, 中村らの方法⁴ によって F4 (lysosomal fraction) 分画を分離した. これらの抽出液の蛋白量を Lowly 法により測定した. 15週齢のオスの WKY の両腎を摘出し, 術後 6 時間目で蛋白量として 3

mg/100 g 体重の割合で, 分画液を腹腔内に投与し, 屠殺剖検した. 諸臓器のパラフィンブロックおよび上記の腎パラフィンブロックを 2~3 μ に薄切し, H. E. 染色, PAS 染色, Azan-Mallory 染色を行い, 血管病変について病理組織学的に検索した.

結 果

1. 血圧

Figure 1 に示したように, 非治療群の M-SHRSP の血圧は, 12週齢で 281 ± 23 mmHg, 14週齢では 297 ± 33 mmHg となったのに対して, 治療群の血圧は急激に低下し, 投与 1 週間で 238 ± 4 mmHg, 2 週目には 219 ± 2 mmHg となり, その後はほぼ同程度の血圧を維持した. SHR B2 の血圧は 12週齢で 198 ± 4 mmHg となり, その後徐々に上昇し, 20週齢で 215 ± 3 mmHg に達した.

2. 腎における血管病変

Figure 2 に, 非治療群の 13週齢の M-SHRSP と, 治療群の 16週齢の M-SHRSP にみられる組織像を示している. 非治療群のラットの腎には全例に, 小葉間動脈~細小動脈にかけて血

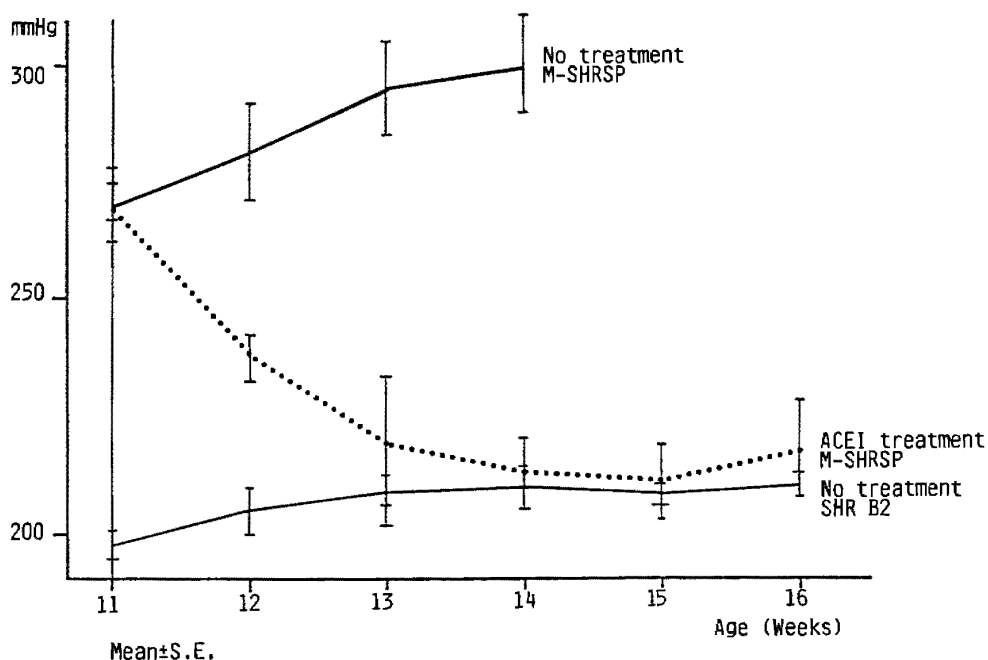


Fig. 1 Changes of blood pressure in M-SHRSP with and without treatment and untreated SHR B2

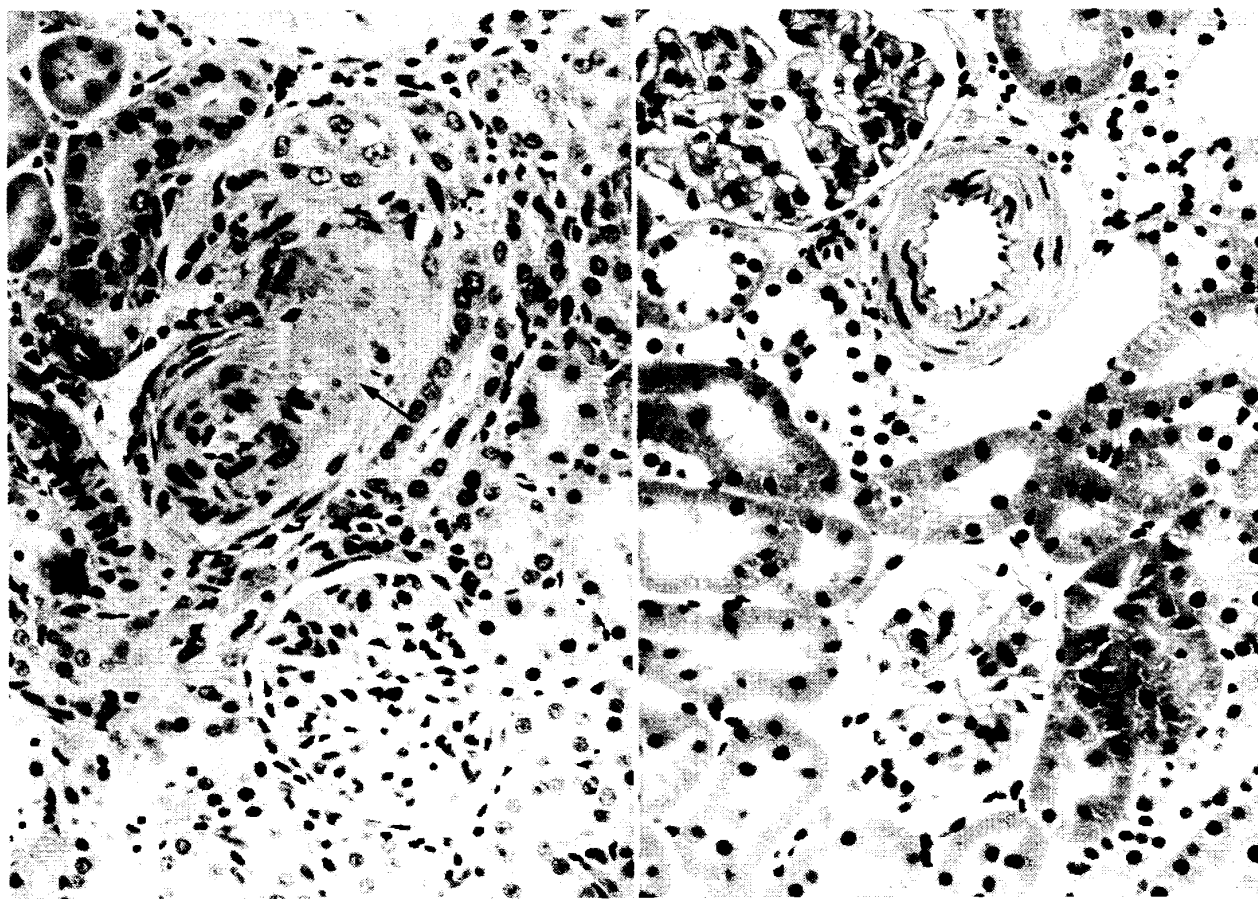


Fig. 2 Microscopic findings of the kidney of M-SHRSP with (left) and without (right) treatment
Arrow shows angioneclerosis (H. E. X 200)

管壊死の所見がみられ、傷害された血管壁には、HE 染色で好酸性均一に、また、PAS 染色で陽性、Azan-Mallory 染色で赤色に染まるフィブリノイド物質の沈着が認められた。治療群のラットにはこれらの所見は認められなかった。SHR B2 には、細小動脈壁の若干の肥厚がみられたが、血管壊死の所見は見られなかった。

3. 腎抽出液による血管障害作用

Table 1 は、それぞれの群より抽出した F4 分画を両腎摘出ラットに投与した際の膵および腸間膜にみられた血管壊死の発生数を示している。血管壊死の程度は、-、+、++ で示された。
-：血管壁にフィブリノイド物質の沈着は認められない。
+：血管壁の一部にフィブリノイド物質の沈着が見られるが、血管壁の構造の破壊は認められない。

++：2カ所以上に、全国にわたるフィブリノイド物質の沈着が認められ、血管壁の構造が破壊されている。

Table 1 Incidence of angioneclerosis in the bilaterally nephrectomized rats with injection of various F4 fractions

F4 fraction	Angioneclerosis					
	Pancreas		Mesenterium			
	-	+	++	-	+	++
No treatment M-SHRSP	0/8	5/8	3/8	1/8	5/8	2/8
ACE Itreatment M-SHRSP	8/11	3/11	0/11	9/11	2/11	0/11
No treatment SHR B2	2/6	4/6	0/6	4/6	2/6	0/6

The intensity of vascular lesions is indicated by scale-to ++

非治療群の M-SHRSP の腎より得られた F4 を注射すると膵には 8 例中 8 匹 (100%)、腸間

膜には8例中7匹(88%)に、非治療群の M-SHRSP に見られたのと同様の血管壊死の発生がみられた。このうち3匹のラットの膝および2匹のラットの腸間膜には、 β の変化が認められた。これに対して、治療群より得られた抽出物を注射すると、血管壊死は膝に11例中3匹(27%)、腸間膜には11例中2匹(18%)に見られたにすぎず、いずれの病変も比較的軽度であった。SHR B2 より得られた抽出液を投与すると6例中4匹(67%)、腸間膜には、6例中2匹(22%)に認められたが、いずれの病変も軽度であった。

考 察

血管壊死(フィブリノイド物質の沈着)は高血圧性血管病変のうち、最も重要な所見の一つと考えられている。SHR では、血圧が210 mmHg を越えて上昇すると脳、腎臓、心臓、甲状腺、副腎、睪丸等の臓器に高率に血管壊死が発生すると報告されており、血圧の高さとの関係が重視されてきた⁵。しかし最近、われわれは、オスの M-SHRSP に ACEI を投与すると、250 mmHg 以上の高い血圧が1年以上の長期にわたって持続するにもかかわらず睪丸を除く諸臓器の血管壊死の発生頻度がきわめて低いという結果を得た⁶。この結果は、血管壊死の発生には高い血圧以外の要因があることを示唆するものと考えられる。Goldblatt の腎動脈狭窄による高血圧性血管病変の実験は腎性昇圧因子および血管障害性因子の存在を示唆し⁷、Winternitz ら⁸、Asscher ら⁹に始まる腎性抽出物と血管障害性因子に関する実験は腎性血管障害因子の存在を強く示唆するものであった。また、永岡ら¹⁰は、SHRSP の腎動脈の血流量をクリップで変化させ、腎臓の灌流圧と高血圧性血管病変の発症とは、密な関係があり、腎灌流圧を高めると、脳血管病変の発症を抑制することが出来ると報告した。われわれは、さきに報告した M-SHRSP と WKY を用いた結果と、今回の M-SHRSP, SHR B2 を用いた結果を総合すると、非治療群では M-SHRSP の腎抽出物に最

も強くみられ、続いて SHR B2, WKY の順であった。これに対して、ACEI で治療した M-SHRSP の腎には、血圧の高さが SHR B2 とほぼ同様の値を示したにもかかわらず、治療群のラットの腎皮質より得た抽出物の血管障害作用は WKY より弱かった。ACEI の腎に対する作用については、輸出細動脈を拡張させ、腎血流量を増大させることにより、腎機能に対して有効に働くことが知られている。したがって、M-SHRSP に発生する諸臓器の高血圧性血管病変(血管壊死)の発生には高い血圧以外の要因として腎性血管障害物質の存在が示唆されると共に、血管壊死に対する ACEI の影響については、M-SHRSP, SHRSP の腎血流量が ACEI によって改善され、腎機能が正常化した結果、腎における血管障害性物質の産生が抑制されたと推論される。

宮崎¹¹はブタ腎皮質から抽出した血管障害物質を用い、抗ブタ腎皮質家兔血清を作製し、蛍光抗体法を行い、近位尿細管上皮を中心として腎性血管障害物質が存在していると報告した。しかしながら、これまでの所、腎血管障害性物質の本体が何であるのか、その構造、血管障害機序については明らかにされておらず、今後の研究が必要と思われる。

文 献

1. Ohta Y, Morita N, Shiokawa H, Hamada Y, Chikugo T, Okamoto K. The therapeutic effect of several anti-hypertensive drugs and diet on M-SHRSP—changes in life spans, blood pressures, plasma hormones, fundus oculi and internal organs. *Jpn Heart J.* 1989; 30: 543-549.
2. Ohta Y, Chikugo T, Okamoto, K. The effect of certain antihypertensive drugs at several dose levels on hypertensive vascular lesions in M-SHRSP and SHRSP. *Genetic Hypertension.* 1992; 218: 393-395.
3. Ohta Y, Yang GM, Suzuki T, Okamoto K. Vascular lesions produced by M-SHRSP and SHRSP renal cortical extract. *Jpn Heart J.* 1993; 35: in press.
4. Nakamura M, Ezaki, I, Sumiyoshi, A, et al.

- Renal subcellular fractions producing angio-necrosis and increased vascular permeability. *Br. J. Exp. Pathol.* 1975 ; 56 : 62-71.
5. Yamamoto K. Characteristics of malignant hypertensive SHRSP (M-SHRSP) and normotensive WKY crossbred offspring (1) : Establishment of 8 inbred substrains and their blood pressures and hypertensive vascular lesion incident rates. *Acta Med Kinki Univ.* 1989 ; 14 : 91-116.
6. Okamoto K, Ohta Y, Chikugo T, Shiokawa H, Morita N. Chronic treatment with captopril, SQ, 29,852, hydralazine and a 33% fish meal diet in malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1991 ; 9 : 1105-1117.
7. Goldblatt H, Lynch J, Hanzai RF, Summer-ville, WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 1934 ; 59 : 347-381.
8. Winternitz MC, Mylon E, Waters LC, Katzenstein R. Studies on the relation of the kidney to cardiovascular disease. *Yale J. Med.* 1940 ; 12 : 623-687.
9. Asscher AW, Anson SG. A vascular permeability factors of renal origin. *Nature.* 1963 ; 198 : 1097-1099.
10. Nagaoka A, Shino A, Shibota, M. Implication of renal perfusion pressure in stroke of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1980 ; 238 : H317-H324.
11. 宮崎純一. 腎性血管障害物質の細分画と腎内局在
長崎医学会雑誌. 1980 ; 55 : 49-59.