

Title	Experimental Study of Atherosclerosis On the Role of Hypercholesterolemia in the Production and Development of Atherosclerosis
Author(s)	小出, 鈴三
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28229
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【 24 】

氏名・(本籍)	小 出 鈴 三 と い で れ い そ う
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 7 号
学位授与の日付	昭 和 34 年 7 月 21 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Experimental Study of Atherosclerosis On the Role of Hypercholesterolemia in the Production and Development of Atherosclerosis (動脈硬化症の実験的研究) —高コレステロール血症の意義について—
論文審査委員	(主 査) (副 査) 教 授 堂 野 前 維 摩 郷 教 授 宮 地 徹 教 授 吉 田 常 男

論 文 内 容 の 要 旨

目 的

粥状硬化の成立機序において高コレステロール血症が多く研究者により重視されているが、両者が併存しない場合も屢々であり、しかもその理由は尚明らかになっていないことが脂肪説の弱点の一つであるといえる。

著者この問題の解決に資すると共に、粥状硬化に対する高コレステロール血の成因的意義の解明に寄与せんとし、ラノリン飼育家兎につき、血漿、大動脈及び肝のコレステロール、磷脂質等の消長と大動脈硬化の出現とを時期を追って追及し、両者の関連を詳細に検討して二三の知見を得たので報告する。

方 法

実験Ⅰ) 80頭の家兎にラノリンと綿実油の混合物を「おから」に混じて与え、14内至20週間飼育した後屠殺、剖検し、剖検時の大動脈硬化所見とその他の剖検所見、血中、肝並びに大動脈の総コレステロール含量との関係を観察した。

実験Ⅱ) 上記同様の方法にて17週間飼育せる19頭の家兎につき、飼育期間終了後の剖検所見と飼育期間中経過を追って数回測定せる血漿コレステロール値及び磷脂質値との関係を吟味した。

実験Ⅲ) 41頭の家兎を用い上記同様の方法にてラノリン飼育を行い、飼育開始後種々なる時関に屠殺し、各屠殺時における剖検所見、血漿、肝並びに大動脈のコレステロール及び磷脂質含量等の相互関係を検討した。

但しこの実験においては予め家兎に2週間ラノリン食を投与し、血漿コレステロール値の上昇が極端に著しい兎及び殆んど上昇を示さなかったものを除き、血漿コレステロール値が中間の値を示した家兎のみを撰んで実験に用い、又正常家兎5頭を屠殺して対照とした。

成 績

実験Ⅰ) a) 実動脈壁コレステロール含量と大動脈硬化所見

ラノリン飼育家兔の大動脈（胸部及び腹部大動脈の全長）壁総コレステロール含量は大動脈粥状硬化の肉眼的強度と可成りよく平行し、大動脈に粥状腫を認めない家兔の大動脈壁総コレステロール含量は殆んどすべてが3mg/g以下であり、粥状腫を有する家兔のそれは多くの場合3mg/g以上であった。

b) 屠殺時の血漿コレステロール値及び他の剖検成績と大動脈硬化所見

屠殺時の血漿総コレステロール値は大動脈粥状硬化の強さと必ずしも平行せず、その他体重、肝、腎、脾、副腎等の重量、一定の規準により判定した脂肪肝の程度、肝コレステロール含量等と粥状硬化の強さとの間にも明らかな相関関係は認め難かった。

実験Ⅱ) ラノリン飼育の経過中における血漿コレステロール値と大動脈硬化所見

実験Ⅰにおいて認めた如く屠殺時の血漿総コレステロール値は大動脈粥状硬化の強さと必ずしも平行しないが、飼育期間中の種々なる時期における血漿総コレステロール値と飼育終了後の剖検所見における大動脈粥状硬化の程度との関係を見ると、飼育期間の中頃、即ち第6内乃第9週頃の血漿総コレステロール値は17週後の剖検で認められる粥状硬化の強さと可成り平行することを知った。大動脈硬化の肉眼的強度のかわりに大動脈壁総コレステロール含量を指標として見ると上述の関係は一層明瞭に認められた。

尚、大動脈粥状硬化の強さと、血漿総コレステロール対燐脂質比、又は飼育期間中の血漿総コレステロール値の時間的積分等との間にも或程度の相関が認められたが、これらの関係は前述の場合程密接ではなかった。

実験Ⅲ) ラノリン飼育中における血漿、大動脈及び肝のコレステロール並びに燐脂質の消長と大動脈硬化所見
ラノリン飼育開始後家兔を種々なる時期に屠殺、剖検したところ、第5週より軽度の大動脈粥状硬化が現われ始め、第10週においては可成り著しい粥状腫が見られた。一方大動脈壁総コレステロール含量は第5週迄は軽度に上昇するに過ぎないが、第10週に入って粥状硬化が進展すると共に急激に増加し、従って両者の間には実験Ⅰにおけると同じな平行関係が認められた。

これらに対し、大動脈の燐脂質含量は第5週において最高値を示し、第10週においてはむしろ低下した。即ち肉眼的粥状硬化が出現する頃までは大動脈壁総コレステロール含量に略平行して増加したが、硬化がそれより高度になるとかえって減少した。

一方血漿総コレステロール値はラノリン飼育開始後早期より著しく増加し、第5週において最高となったが、その後はかえって減少し、血漿コレステロール値と粥状硬の強さとの間には実験Ⅱと同様な関係を認めた。

又肝総コレステロール含量は早期に急激に上昇し、以後著変を示さず、早期を除いては血漿及び大動脈壁のコレステロール含量との間に平行関係を示さなかった。

総括及び考按

- 1) ラノリン飼育家兔において、血漿、大動脈及び肝の脂質の変動と大動脈粥状硬化所見との関係を観察し、粥状硬化の発生過程における血中コレステロールの役割を考察した。
- 2) 血漿及び肝のコレステロール値はラノリン飼育開始後早期より急増するが、大動脈壁のそれは早期には余り増加せず、或時期になって初めて急激に上昇し、それと共に肉眼的な粥状腫が進展する。
- 3) 大動脈の燐脂質量は早期に増加し、大動脈壁コレステロール量が急増し始める頃に最高となるが、そ

れ以後は反って減少する。

- 4) 大動脈壁コレステロール含量はこの実験の条件の下においてはラノリン飼育期間や血漿コレステロール値の如何に拘らず大動脈硬化の肉眼的強度に比例する。
- 5) 既に可成りの程度に大動脈硬化を来した時期の血漿コレステロール値は大動脈硬化の強さに平行しないが、粥状腫が形成され始める頃の血漿コレステロール値はその後に進展する粥状硬化の強さと可成りよく相関する。
- 6) 粥状硬化形成過程の初期には血管基質の変化が主で未だ大動脈壁への脂質の沈着は軽度に過ぎないが、これに続く粥状硬化の進展は主として脂質の沈着によるもので、この過程には血中コレステロールが直接大きな役割を演じているものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

粥状動脈硬化症の成立機序に関しては、多くの研究者により高コレステロール血症が重要視されており、粥状硬化を抑制するために血中コレステロール値を低下せしめる種々の試みが行われている。然し血中脂質の上昇は必ずしも粥状硬化の強度とは平行しないこと、血管壁基質の変化が脂質沈着に先行すること等の点から粥状硬化症における脂質の成因的意義を否定する者もある。そこで著者は粥状硬化の形成並びに進展の種々の過程における血中コレステロールの意義を解明せんがために、家兎を用いて次の様な諸種の実験を行つている。

1) 家兎に脱水ラノリンと綿実油の混合物を「おから」に混じて与え、14乃至20週間飼育し、コレステロール型動脈硬化症を起させ、大動脈硬化所見とその他の剖検所見、血漿、肝並びに大動脈の総コレステロール含量との関係を観察している。その結果、大動脈のコレステロール含量は大動脈粥状硬化の肉眼的強度と可成りよく平行したが、この実験の剖検時の如く、既に可成りの粥状硬化を来した時期に測定せる血漿コレステロール値は大動脈硬化所見と平行しなかった。尚、肝、脾、副腎の肥大や脂肪肝の程度、肝コレステロール含量等も粥状硬化の強度と相関していない。

2) 上記と同様に17週間飼育した家兎につき、飼育期間中経過を追って数回血漿コレステロール値及び燐脂質値を測定し、その各々と飼育期間終了後の粥状硬化所見との関係を吟味している。その結果、飼育期間の初期及び末期の血漿コレステロール値は剖検時の大動脈硬化所見と相関しないが、飼育期間の中頃の値は剖検所見の強度と可成りよく平行する事実を発見した。また血漿中のコレステロール値と燐脂質値との比についても同様の関係を得ている。

3) 以上の事実が粥状硬化形成又は進展過程において如何なる意義を有するかを検索するため、上記同様ラノリン飼育せる家兎を種種なる時期に屠殺し、各時期における剖検所見、血漿、肝並びに大動脈のコレステロール及び燐脂質含量等の相互関係を検討している。即ち、血漿及び肝のコレステロール含量はラノリン飼育開始後早期より急増するが、大動脈のそれは早期には余り増加せず、或時期になって初めて急激に上昇し、それと共に肉眼的な粥状腫が進展する事を観察している。これに対し、大動脈の燐脂質量は早期に増加し、大動脈に粥状腫を形成し始める時期に最高となり、それ以後は反って減少した。又血漿コレ

ステロール値と大動脈硬化所見との間には上述の実験と同様の結果を得ているが、ここでは更に両者が最も相関する時期が丁度大動脈に軽度の粥状腫を認め、そのコレステロール含量が急増し始める時期に相当する事を認めている。

要するに、粥状硬化形成並びに進展過程は初期の大動脈基質の変化を主とする時期と、これに続く大動脈壁中への脂質の沈着を主とする時期に分けられる。而してラノリン飼育により初期の基質の変化が招来されることは、酒井の研究により明らかであるが、本研究においては、次の脂質沈着の過程において、高コレステロール血症が粥状硬化の進展に直接大きな役割を演じている事が実験的に証明されたものといえる。

動物実験の結果を直ちに人の動脈硬化症に適用するには慎重を要するが、両者の多くの類似性より見て、本研究は臨床的に意義の大きい粥状硬化症の成立機序における高コレステロール血症の重大な役割を示唆するものであると共に、動脈硬化抑制の手段としての脱コレステロール剤のスクリーニング・テストにも資する所が大であり、価値ある業績と認める。