

## ○SHRの思い出

鈴木 有朋

岡本耕造教授が見出されたSHRやその後の発展について話を進めたいと思います。SHRの発見の基礎となったのはアロキサンやその類似化合物による糖尿病ウサギの実験であると思われます。アロキサンは亜鉛と結合することにより、膵臓のβ細胞を破壊します。アロキサン糖尿病ウサギではランゲルハンス島でのβ細胞数が減少し、しかも細胞容積が減少します。非常に興味深いことには、アロキサン糖尿病ウサギを交配していきますと、その子孫は投与するアロキサン量を減少させても糖尿病を発症し、F<sub>4</sub>, F<sub>5</sub>, ウサギではアロキサンを投与しなくても糖尿病を発症する、すなわち自然発症の糖尿病モデル動物が作製できたことです。当時としては画期的な実験で、糖尿病モデル動物として日本で最初に作製されたものであると思っております。

この実験の大部分は、昭和 23～24 年に兵庫県立医科大学(神戸医科大学、神戸大学医学部の前身)の教授として赴任され、食べ物にも困っていた物のない頃に行われた研究です。ウサギを飼育する部屋も不十分な状態であったので、ウサギの一部が教授室で飼育されており、私が学生時代、口頭試問が教授室でありましたが、教授室中がウサギの尿のにおいで充満し、研究の厳しさに感銘したものです。教室員は正月もなく、24 時間働きづめの状態で、また岡本教授も同様、殆ど家に帰らずに研究に没頭された毎日でした。前述の成果はこのような努力によるものでした。

岡本教授が東北大学に赴任される折、急行「明星」にウサギを乗せた貨車一両を連結し(当時は可能であった)助手の方々が貨車に交互に乗り、品川で別の急行に連結し仙台まで行ったというエピソードがあります。この仕事に対する熱意が後のSHRの発見につながっていったものと思えます。

当時、東北地方では糖尿病よりは高血圧やそれに伴う脳卒中が多く、東北大学では高血圧、脳卒中の予防や治療に使う目的で、自然発症の高血圧モデル動物の探索をされていたようです。



糖尿病兔の尿検査中の岡本耕造先生

## ○目次

|      |    |
|------|----|
| 巻頭言  | P1 |
| 総会報告 | P4 |
| お知らせ | P7 |

京都大学に赴任後は、自然発症の高血圧ラットの研究で、当時青木久三先生がラット血圧測定装置 (Water tail plethysmography) の改善に取り組まれていました。尾を締めるカフをゆるめるとき、血流再開によるサック内の水圧増加が気泡により吸収され、正確な血圧を読みとることができなかつたのを、気泡が外から見えるようにした改造型の血圧装置を作製されたのです。

この新しい装置を用い、多数のラットの血圧を測定中、この中で常に 150mmHg 以上を持つ1匹の雄のラットを見出し、岡本教授の指示のもと、少し血圧の高い雌ラット(130~140mmHg)の兄妹交配を 4 回繰り返して、得られたF<sub>1</sub>中に高血圧を自然発症したものが多くみられるのでその兄妹交配を行われました。

この子孫ラットはF<sub>3</sub>~F<sub>5</sub>世代において全例生後 5 ヶ月までに高血圧を自然発症する(雄で平均



SHR/Izmラット

180mmHg, 雌で平均 170mmHg またはそれ以上)ことが確認できたので、これを高血圧自然発症ラット[spontaneously hypertensive rats (SHR)]と岡本、青木両先生は命名されました。以来、京都大学病理学教室の多くの先生方のご努力により兄妹交配が続けられ、F<sub>21</sub>代目の子孫が生産され、ここに近交系SHRが成立したのです。このSHRの子孫が全国の研究施設やアメリカのNIHを始め、世界各国の高血圧研究所に寄贈され、今も多くの研究に役立っております。なお、兄妹交配を繰り返した際、繁殖率が低下する傾向

が見られた世代があり、兄妹交配でない交配を行い、そのものもその後兄妹交配を行いました。

このようなことからSHRをA,B,Cの 3 亜系に大別し、さらに 8 亜系(A1-Sb, A1,A2, A3, C, B1, B2-ob, B2)に分類されました。この系のうち、A1 系特にA1-Sb系、A3 系で脳卒中症が多発し、発症あるいは死亡することから脳卒中易発症のラットの育成を計画され、適当と思われる家系から若いラットを用い交配を行い、何度も繰り返してその親が脳卒中で死亡した子孫のみを残すという特殊な選択交配の結果、脳卒中の発症率が当初 30~40%であったものが、3 年後 10~12 世代では 90%以上に上昇し、14~15 世代では、雄ラットでは 98%、雌ラットで 91%の高率を示すようになりました。岡本教授はこのSHRを脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット[Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)]と命名されました。SHRSPの脳卒中病変は出血と梗塞で、両者が混在する場合も多くみられ、病変は大腦の前頭部、頭頂部、後頭部の皮質および、または皮質下と基底核とくに線条体部の4ヵ所に好発します。4 好発部位はA. cerebri media とA. cerebri anterior またはA. cerebri media とA. cerebri posterior の分枝の境界領域にあたることが明らかとなりました。このSHRSPも日本中のみならず、世界の研究機関に分与され現在に至っております。

これらの成果は岡本教授のご指導により、家森幸男先生、永岡明伸先生をはじめ、多くの方々による数千組にも及ぶ多くの交配と数万匹にも達する子孫ラットの 2 年以上の長期観察と病理学検索によるご苦勞の多い研究によるたまものであり、現在市販されているSHR, SHRSPはこのような努力の結果、確立されたものであります。岡本教授は京都大学を退官後、近畿大学医学部教授として赴任され、SHR, SHRSPをもってこられたので、医学部内に高血圧研究所が設立され、高血圧研究所長および医学部長を併任されて多忙な研究生活を送られることとなりました。

近畿大学における岡本教授のSHRをベースとした研究は大きく 2 つに分けられると思います。その1つは、高血圧や脳卒中の発症機序を解明していくとともに、薬物ではなく、栄養面から高血圧やこれに伴う脳卒中を予防するという研究で、東北大学に在任中、脳卒中の患者が多く、これを予防しなければならないという信念に基づいたものであったと思われます。ハダカ麦の若葉に含まれる降圧物質の発見、レモン果液中の有効成分の抽出、タケの葉に含まれる降圧物質の発見、柑橘類果皮中のフラボノイドおよびフラボノイド配糖体の降圧物質の発見、クロレラエキスの降圧機序、レモン、温州ミカンおよびオレンジ果皮中のフェニルプロパノイド配糖体の作用機序、伊予



筆者と岡本耕造先生

かん、摘果温州ミカン、キンカン果皮中のフラボノイド配糖体および柑橘類果皮中のアデノシンの血圧降下作用などの他にも多数の降圧作用をもつ植物成分を発見されました。このように長年にわたる降圧作用をもつ食品の発見は現在多くの健康食品や機能食品として一般に認知され、売り出されております。これらの成果は岡本教授の慧眼によるもので、今更ながら岡本教授の先見の明に頭が下がる思いです。2つ目は、悪性SHRSP (Malignant SHRSP、M-SHRSP) の開発です。

SHRSP の兄妹交配の結果、幼若時から重症高血圧を示し、95%以上が脳卒中を示す M-SHRSP を作られました。小さい多数の点状出血がみられ、生存期間は雄では約90日、雌では約 120日で、これは SHRSP の約半分です。M-SHRSP は血圧が急速に上昇し、約6週目で 160mmHg, 10週では 240mmHg, 12 週では 250mmHg を示します。M-SHRSP は早期に脳卒中を発症することから、数年間その繁殖は殆ど成功しなかったのですが、交配中にヒドララジンを投与し、血圧を下げることににより可能となりました。この交配も SHRSP と同様、20 数代にわたる SHRSP の選択交配の結果できたものです。この苦労は大変なものであったと思います。

M-SHRSP を用いた研究の一例をあげますと、M-SHRSP に対してカプトプリル、ヒドララジン、魚粉を混ぜたものを与えると、この高血圧が正常圧にまで下げることができ、魚粉が高血圧に有効であることが明らかにされました。現在、この魚粉が機能食品として市販されております。

岡本教授は、毎朝6時頃に大学に来られ、ご自身でパンを焼いて朝食をとりながらラットの家系図を作り、血圧、体重、脳卒中の有無、脳卒中の日付を記入するという毎日を送られていました。

他の講座(私も含めて)や他の大学の研究施設がネズミを必要とするときは、家系図をみながら雄 4-5 匹、雌 2-3 匹の血圧の高いラットを自ら選び出し、「それを必ず自分の力で繁殖する」という条件で、無償で提供されました。このことにより、ネズミの繁殖の仕方の苦労がわかり、1 匹たりともおろそかにしてはいけないことがよくわかりました。

岡本教授も私も単身赴任であったため、殆ど毎晩夕食をご馳走になりながら、つねづね永岡先生にもいわれていた「発表して 5-6 年もすれば誰も引用してくれない論文を書くよりは、生涯名前が残るような研究をなさい」という言葉やこれに類する言葉を毎日のごとく私にも頂きましたが、何の努力もなく今日に至り反省するばかりです。