

氏 名	ね ぎし ひろ こ 根 岸 裕 子
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 143 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	脳血管障害および高血圧におけるヒドロキシルラジカルの関与

論文調査委員 (主査)
教授 中村榮太郎 教授 松村道一 教授 津田謹輔

論 文 内 容 の 要 旨

戦後、日本人の寿命は延長したが、心身の活動が低下した高齢者の介護などが大きな問題となっている。高齢者における要介護者の約 4 割は脳卒中患者が占め、さらに老人性痴呆の約 3 分 2 は脳血管障害に基づくといわれている。21 世紀には人口の高齢化という問題と重なって、脳血管障害に基づく高齢者の要介護者あるいは寝たきり者がますます増加すると予測される。従って、脳血管障害やその危険因子としての高血圧の病態解明や予防に向けた研究を行うことが人類にとって最重要課題となる。近年、様々な病態に活性酸素の関与が注目され、脳血管障害においても重要な因子となっている可能性が示唆されている。しかし、脳血管障害およびその危険因子である高血圧における活性酸素の関与については未だ不明な点が多い。

本論文は活性酸素の一つであり、細胞傷害性の高いヒドロキシルラジカルと脳血管障害やその危険因子との関係について明らかにすることを、さらに抗酸化物質による予防法を検討することを目的とした。そこで、高血圧を自然発症し、ほぼ全例が脳卒中で死亡する疾患モデル動物である脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた実験的研究と、都市化とともに高血圧症が増加しているにもかかわらず、治療がほとんど行われていないアフリカ東部に位置するタンザニアの都市部、ダルエスサラーム在住者を対象に疫学的研究を行った。本論文は 4 章より構成されている。

第 1 章では、SHRSP を用いて高血圧とヒドロキシルラジカルの関連について検討した。その結果、ヒドロキシルラジカルの指標の一つである 24 時間尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 排泄量が、幼若期の SHRSP において、正常血圧ラットに比べ、有意に高値を示した。この知見はヒドロキシルラジカルによる DNA 酸化傷害が幼若期で既に生じることを示唆した。

第 2 章では、ヒトを対象に高血圧とヒドロキシルラジカルの関連を明らかにするため、タンザニアで男女 600 名を対象とした疫学的研究を実施した。その結果、エイズやマラリアの感染症だけではなく高血圧、脳血管障害が問題となっている都市部在住者では、24 時間尿中 8-OHdG 排泄量が高血圧群 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg あるいは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg) で有意に正常血圧群 (収縮期血圧 < 140 mmHg かつ拡張期血圧 < 90 mmHg) より高値を示した。さらに高血圧群は正常血圧群より高血糖が認められた。グルコースなどの還元糖とタンパク質の非酵素的反応である糖化反応により生成される糖化反応後期反応最終生成物 (AGEs) はグルコース濃度に依存的であり、AGEs のタンパク質は活性酸素を誘導することが明らかとなっている。このことからタンザニア都市部在住高血圧者における高血糖が DNA 酸化傷害上昇の要因の一つであり、高血圧の発症を一層高めていると考えられる。

第 3 章では、SHRSP を用いて脳虚血後の神経細胞脆弱性が顕著である脳海馬 CA1 領域における虚血・再灌流後のヒドロキシルラジカルの生成をマイクロダイアリシス (脳微小透析) 法により経時的に測定した。その結果、再灌流によりヒドロキシルラジカルの生成量が増加し、これが脳細胞死の一因となる可能性を示唆した。

本研究より、高血圧および脳虚血・再灌流傷害にヒドロキシルラジカルが関与することが明らかとなり、ヒドロキシルラジカルによる傷害を抑制することが重要であると考えられた。そこで、第 4 章では、ヒドロキシルラジカルの抑制を目的と

し、茶に含まれる抗酸化物質、フラボノイド類を SHRSP に 4 週間投与した。テレメトリー送信器をラットの体内に完全に埋め込むことにより、自由活動下での血圧測定が可能となったテレメトリーシステムにより血圧を測定し、24 時間経時的に観察した。その結果、紅茶および緑茶フラボノイドにより有意な血圧上昇抑制が観察され、ヒドロキシルラジカルが一因である高血圧を予防する可能性が実験的に示された。

以上の結果から、高血圧および脳血管障害の予防のためにはヒドロキシルラジカルの抑制が最重要と考えられる。従って、ヒドロキシルラジカルを抗酸化物質により抑制し、高血圧および脳血管障害を予防することが高齢化社会での「寝たきり」者を予防するうえで重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

高齢化社会の到来と共に 21 世紀には高齢者の要介護者あるいは「寝たきり」者がますます増加すると予測される。高齢者における要介護者の約 4 割は脳卒中患者が占め、さらに老人性痴呆の約 3 分 2 は脳血管障害によるといわれている。従って、脳血管障害やその危険因子としての高血圧の病態解明や予防に向けた研究を行うことが人類にとって最重要課題となる。近年、様々な病態に活性酸素の関与が注目され、脳血管障害においても重要な因子となっている可能性が示唆されている。しかし、脳血管障害およびその危険因子である高血圧における活性酸素の関与については未だ不明な点が多い。

本学位申請論文は、活性酸素のうち最も細胞傷害性の高い、ヒドロキシルラジカルに焦点をあて、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いてヒドロキシルラジカルの高血圧および脳血管障害への関与を検討することを、またこの研究の成果の妥当性をヒトを対象として確認するために、高血圧の治療がほとんど行われていないタンザニアの都市部在住者を対象に疫学的調査を行うことを、さらに高血圧予防のために食品抗酸化物質の効果を検討することを目的とする。

本研究の第 1 章では、まず SHRSP を用いて高血圧とヒドロキシルラジカルの関連について検討した。その結果、重篤な高血圧を呈する幼若期において、生体内のヒドロキシルラジカルの指標の一つである 24 時間尿中 8-OHdG 排泄量が、正常血圧ラットより有意に高値を示し、SHRSP は早い時期にヒドロキシルラジカルに曝されていることを明らかにした。本研究は高血圧の病態を解明するうえで大変重要な知見を与えた。

第 2 章では、ヒトを対象に高血圧とヒドロキシルラジカルの関係を明らかにするため、WHO の国際疫学研究に参加し、都市化とともに脳血管疾患や高血圧などの疾患の有病率の増加が問題となっているアフリカ、タンザニアにおいて高血圧の発症とヒドロキシルラジカルの関連について検討した。その結果、SHRSP を用いて得られた研究成果と同様、高血圧群で 24 時間尿中 8-OHdG 排泄量が有意に正常血圧群より高値を示した。さらに高血圧群は正常血圧群より高血糖が認められた。糖化反応後期反応最終生成物 (AGEs) はグルコース濃度に依存的であり活性酸素を誘導することが考え、タンザニア都市部在住高血圧者における高血糖は DNA 酸化傷害上昇の要因の一つであり、さらに高血圧を促進することを示唆したことは、大いに評価される。

第 3 章では、脳血管障害の原因を明らかにするため、SHRSP を用いて脳虚血後の神経細胞脆弱性が顕著である脳海馬 CA1 領域における虚血・再灌流時のヒドロキシルラジカルの生成をマイクロダイアリシス (脳微小透析) 法により経時的に測定した。その結果、再灌流によりヒドロキシルラジカルの生成量が増加し、虚血に伴うヒドロキシルラジカルによる細胞死の一因である可能性を示唆した。さらに、虚血・再灌流時の脳海馬 CA1 領域ヒドロキシルラジカルを経時的に測定可能なサリチル酸トラップ法を新たに確立したことは高く評価できる。

第 4 章では、ヒドロキシルラジカルを抑制することが脳血管疾患の発症予防につながるかどうかを確かめるため、抗酸化力を有す紅茶フラボノイドおよび緑茶フラボノイドを SHRSP に投与し、血圧をテレメトリー法により測定した。その結果、紅茶フラボノイドおよび緑茶フラボノイド投与により、有意に血圧上昇が抑制され、高血圧を予防する可能性を示したことは、極めて貴重な知見である。

以上、本研究は、脳血管障害およびその危険因子の一つである高血圧発症にヒドロキシルラジカルが関与することを明らかにし、その予防のために食品に含まれる抗酸化物質、フラボノイドなどの摂取が役立つということを示唆した大変有意義な研究である。これらの研究の成果は、高齢化社会の到来と共に大きな問題となりつつある「寝たきり」者の予防に大きく貢献すると考えられる。従って、本学位論文は、人間と環境の問題を総合的に考察するという人間・環境学専攻、自然環境

論講座，身体機能論の目的に添ったものである。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また，平成14年1月15日，論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果，合格と認めた。