

高血圧自然発症ラット脳内 Astrocyte の 酸化還元酵素についての酵素組織化学的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田肇教授)

花 北 順 哉

[原稿受付: 昭和55年7月20日]

Histochemical Observations on Oxidative Enzyme Activity of Astrocytes in Spontaneously Hypertensive Rats

JUNYA HANAKITA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The main purpose of the present study was to obtain indirect information concerning brain edema or increased vascular permeability under hypertensive conditions by examining morphological changes in SHR brains, particularly enzymatic responses of astrocytes in the white matter. Histochemical reactions for oxidoreductases, such as NADPH₂-, NADH₂-tetrazolium reductases and succinate dehydrogenase were performed on SHR brains of various ages.

In the hypertensive rats, increased enzyme activity was observed in astrocytes, particularly in the white matter. This activation of astrocytes appeared at 12-13 weeks of age and increased with advancing age. Besides these activated astrocytes, degenerated astrocytes possessing round short processes (clasmatodendritic astrocytes) were observed in the white matter with edematous or cystic changes in SHR. These findings suggested some intimate relationship between the development of edematous changes and the functional deterioration of astrocytes.

はじめに

高血圧症の際にみられる脳疾患としては、脳出血、脳梗塞のほか、全身痙攣、一過性神経症状、意識障害

などを呈する高血圧脳症があり、これらの本態に関しては、急激な血圧上昇にともなう脳血管透過性の亢進がその原因であることを Byrom⁵⁾ は実験的に明らかにしている。さらに arteriopathic dementia, arterio-

Key words : Brain edema, SHR, Astrocyte, Enzyme histochemistry.

索引語: 脳浮腫, SHR, アストロサイト, 酵素組織化学.

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

pathic Parkinsonism, Binswanger's encephalopathy なども慢性高血圧症との関係があるとされているが¹²⁾、これらの本態はまだ完全には解明されていない。進行性の痴呆、巣症状、神経症状などを呈して行く Binswanger's encephalopathy の原因に関して、Feigin & Popoff⁷⁾ は慢性の高血圧による血管透過性亢進にもとづく白質の浮腫およびこれによる広範な髄鞘の変性を考えている。

岡本と青木²⁶⁾により開発された高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rats. SHR) では、高頻度に脳出血、壊死が出現するが、時に種々の脳神経症状を呈しながら明らかな脳病変がなく、強度の脳浮腫のみが唯一の所見であることにしばしば遭遇する。Horseradish peroxidase を指標とする脳血管透過性実験で、挟間¹⁶⁾は非常に高い血圧を示す SHR において脳血管関門の破壊があることを証明し、透過性亢進部位が脳傷害好発部位に一致することを指摘している。また挟間らは、透過型¹⁷⁾、走査型電顕¹⁹⁾、³H-thymidine autoradiography¹⁸⁾ などの方法により脳血管の研究をおこない、SHR 脳動脈の内皮細胞に早期より、機能的、器質的障害のあること、また、内皮列における透過性亢進が高血圧性血管病変および脳実質変化の成立に重要な役割を演じていることを明らかにした。したがって SHR は 高血圧性脳症および慢性高血圧に基づく脳実質変化と血管透過性の関連についての研究に有効な実験モデルと考えられる。

一方、脳内 Astrocyte の機能に関しては、以前よりさまざまな役割が想定されている。ナトリウムイオンと水の輸送もその1つとされており¹⁰⁾、脳浮腫の際の浮腫液の吸収、処理の過程にも Astrocyte が active に関与しているという考えも提唱されている²⁸⁾。また、Astrocyte は脳浮腫を伴うさまざまな脳疾患において腫大、増生し、その Oxidoreductase (以下 O.R.) 活性が亢進することが確認されている²⁾³⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾²³⁾³²⁾³³⁾。

今回の研究の目的は種々の週令の SHR 脳における白質病変ことに Astrocyte の変化を経時的に組織学および酵素組織化学的に検索することにより、慢性の高血圧にもとづく脳血管透過性および脳浮腫についての情報を得ることにある。

実験動物および方法

若令(生後5週令)から老令(生後60週令)までの SHRSP の雄を使用した。対照として Wistar Kyoto

Rat (WKY) を用いた。無麻酔下、断頭屠殺後、直ちに脳を摘出し頭頂後頭葉より約 3mm 巾の coronal section の標本を作製した。これらの標本につき1) 酵素組織化学 2) Hematoxylin Eosin (H. E.) 染色, Luxol fast blue (L.F.B.) 染色, 鍍銀法の組織学的検索および 3) specific gravity 法による脳白質の浮腫液の計測をおこなった。

1) 酵素組織化学には、雄 SHRSP 23匹(5週令から45週令)と、同週令の雄 WKY 23匹を使用した。血圧(Plethysmographic tail method による)、体重、週令は表1の通りである。摘出脳を直ちに acetone-dry ice にて凍結后、cryostat にて15 μ に薄切した。Oxidoreductase (O.R.) として NADH₂、NADPH₂-tetrazolium reductase, succinate dehydrogenase に対する反応を Pearse 法(1972)³⁰⁾にもとづきおこなった。反応温度は 37°C で、NADH₂、NADPH₂-tetrazolium reductase は45分間、Succinate dehydrogenase は120分間反応させた。反応后15% Formalin で5分間後固定し、脱水后、Balsam 封入した。

2) 通常組織学的検索として、摘出脳を Formalin 固定后、Paraffin 包埋し、H.E. 染色(4 μ)、L.F.B. 染色(15 μ)をおこなった。グリア鍍銀法は Brom-ammon-formalin にて固定后、Lithium-carbonate-pyridin 銀法(Penfield 法)を15 μ の切片におこなった。

3) Specific gravity 法(Nelson)²⁵⁾により、SHR 8匹、WKY 11匹の脳白質の水分量の計測をおこなった。計測は酵素組織化学法で検討した部位と同じ場所より、1mm³の新鮮標本を採取し、5分間後に計測した。

結 果

I. 酵素組織化学的所見

SHR、対照ラットにおける O.R. 活性は、NADH₂、NADPH₂-tetrazolium reductase, Succinate dehydrogenase の各酵素ではほぼ同様の反応傾向を示したが、ことにグリア細胞では NADPH₂-tetrazolium reductase の反応が最も著明であったので、以下の酵素組織化学の結果は主として同酵素の所見について述べる。観察は主に、Infundibulum を通る coronal section についておこなった。

1) 対照ラット

反応後の標本は、肉眼的には大脳皮質、視床が全体に Formazan precipitates の濃い青色を呈し、比較的狭い帯状の白質はごく薄く反応していた。皮質では神

Table 1

Animal ages (weeks)	Body weight (gram)	Blood pressure (mmHg)	Animal ages (weeks)	Body weight (gram)	Blood pressure (mmHg)
SHR 1	5	100	WKY 1	5	120
SHR 2	7	160	WKY 2	5	140
SHR 3	7	180	WKY 3	7	180
SHR 4	8	190	WKY 4	8	220
SHR 5	10	230	WKY 5	9	245
SHR 6	10	280	WKY 6	10	250
SHR 7	12	180	WKY 7	10	260
SHR 8	12	240	WKY 8	10	270
SHR 9	13	230	WKY 9	11	320
SHR 10	13	260	WKY 10	12	310
SHR 11	13	220	WKY 11	12	280
SHR 12	15	220	WKY 12	12	290
SHR 13	16	220	WKY 13	13	350
SHR 14	16	320	WKY 14	13	350
SHR 15	17	250	WKY 15	13	330
SHR 16	17	220	WKY 16	14	330
SHR 17	18	300	WKY 17	15	350
SHR 18	20	300	WKY 18	17	360
SHR 19	20	290	WKY 19	20	340
SHR 20	22	300	WKY 20	22	410
SHR 21	25	330	WKY 21	24	390
SHR 22	34	300	WKY 22	35	370
SHR 23	45	260	WKY 23	45	410

経細胞、毛細血管および皮質表層のグリアが反応していたが、これらの反応は比較的強い反応を示す *Neuropil* のために、個々の細胞の形態は判別しにくくなっていた。これら以外に、脳室上皮、脈絡膜叢上皮、およびクモ膜細胞も強い O.R. 活性を示した。Cortex におけるこれらの所見に対して白質では細顆粒状のうすい青色の背景のもとに、Astrocyte, Oligodendrocyte の胞体、突起が極めてはっきりと反応しており、その他にも毛細血管が強い反応を呈していた (Fig. 1)。Astrocyte においては、小さな多角形の胞体と多方向へと伸びる細い突起が描出され、Astrocyte と血管内皮細胞および脳室上皮細胞との関係もきわめて明瞭に認められた。対照ラットにおいては Astrocyte における O.R. 活性は加齢による変化を示さなかった。

2) SHR

肉眼的には幼若 SHR では対照ラットと同様の所見であったが、生后12~13週令のものから左右白質の不对称、白質の著しい腫大、変形を認めるものが多くな

っていた。光顕的には対照と比較して明らかな差が認められた。

i) 白質における変化

Astrocyte の O.R. 活性の変化として最も早い例では生后12~13週令 (血圧, 210~220 mmHg) の SHR にて、この活性の亢進がみられ、大きくなった胞体および太くなった突起が Formazan の青色 precipitates によって描出された。また Astrocyte の増数も認められた (Fig. 2)。これらの Astrocyte は初期には傍矢状部の皮質-白質境界部分に認めることが多かった。血管壁近傍の Astrocyte では対照ラットに比べて、Vascular feet における O.R. 活性は亢進しており、その feet の数も増加する傾向にあった。この亢進した酵素活性を示す Astrocyte は加齢とともに、すなわち血圧上昇とともに高頻度に認めるようになり、生后20週令以上の SHR では全例に認め (Fig. 3)、生后45週令にてもなお Astrocyte の O.R. 活性は亢進していた (Fig. 4)。しかしながら、浮腫を示す白質部分や



fig.1



fig.2

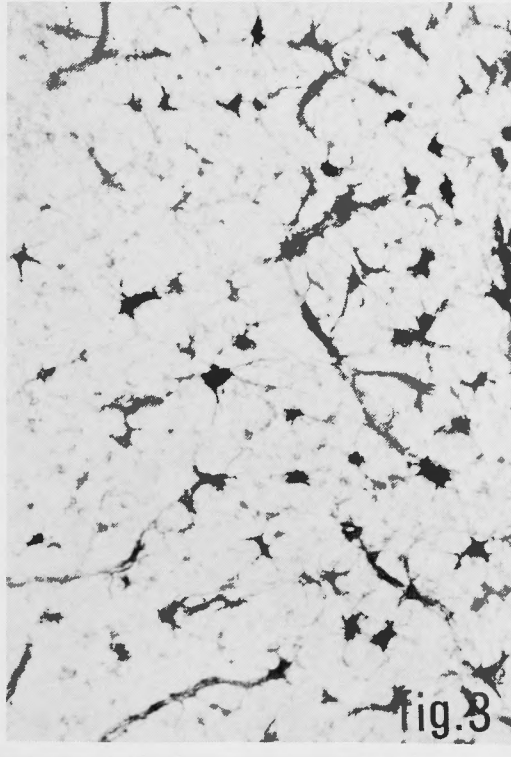


fig.3

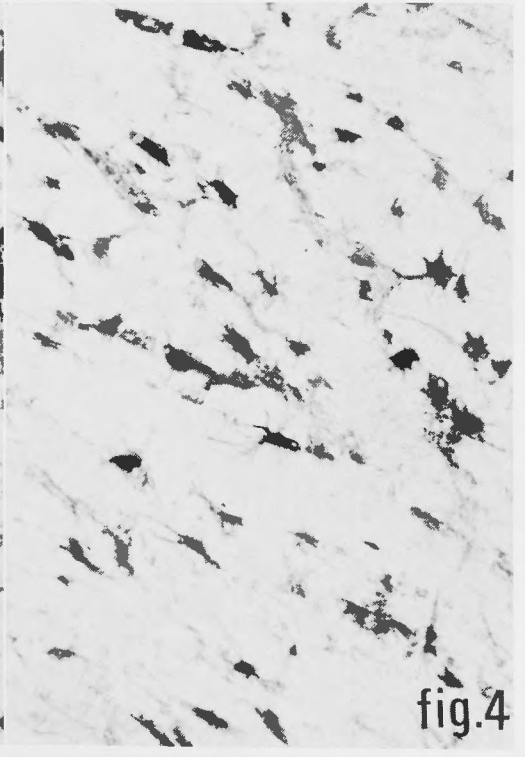


fig.4

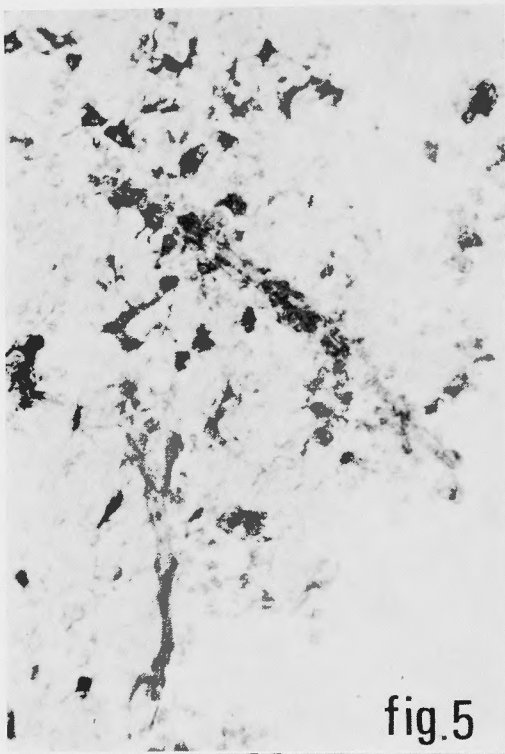


fig.5

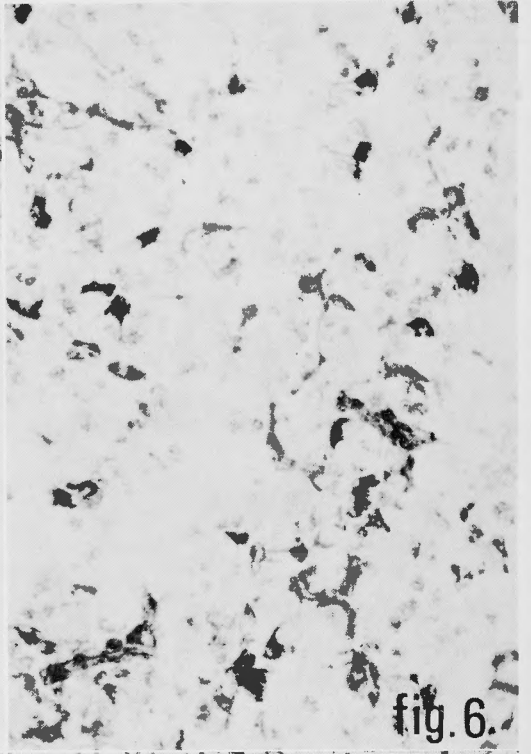


fig.6

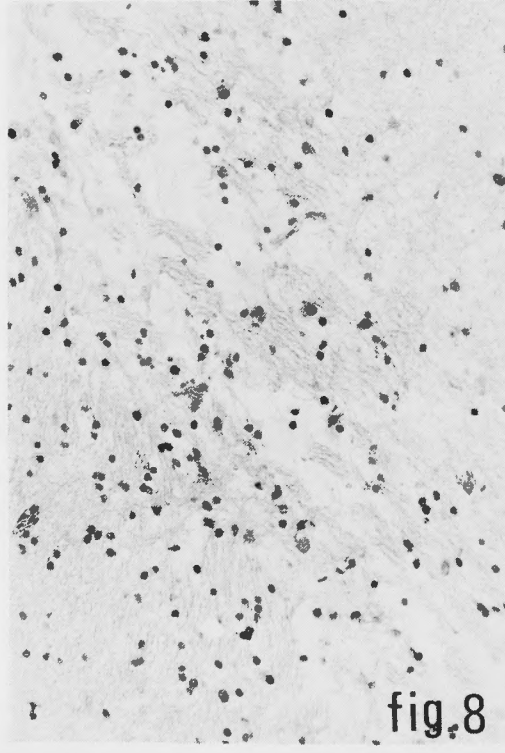


fig.8

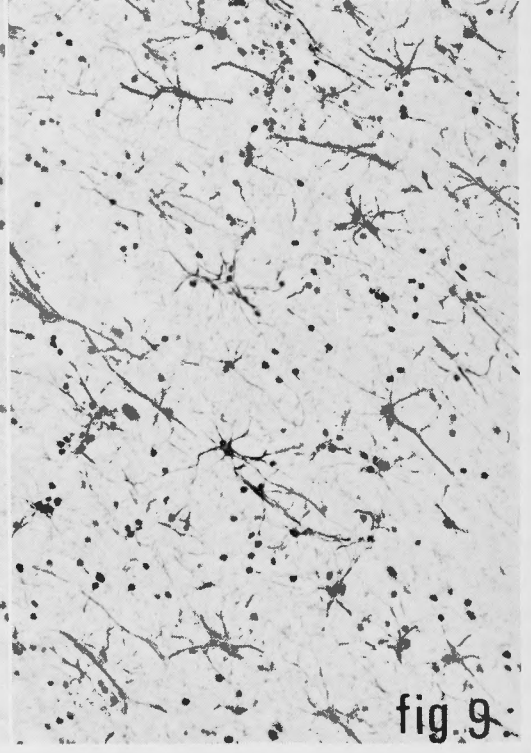


fig.9

- Fig. 1** White matter from a 12-week old control rat. Cell bodies and fine vascular feet of astrocytes are clearly demonstrated by blue formazan precipitates. Capillaries also show positive activity. NADPH₂-tetrazolium reductase. ×200.
- Fig. 2** Subcortical white matter from a 13-week old SHR. Increased oxidoreductase activity, hyperplasia and hypertrophy of astrocytes are prominent. Increased activity of endothelial cells is also noticed. NADPH₂-tetrazolium reductase. ×100.
- Fig. 3** White matter from a 34-week old SHR. Enlarged cell bodies and vascular feet are clearly demonstrated by blue formazan precipitates. NADPH₂-tetrazolium reductase. ×100.
- Fig. 4** Increased activity of oxidoreductase from astrocytes still remains in a 45-week old SHR. Processes of the astrocytes have a fibrillary appearance. NADPH₂-tetrazolium reductase. ×100.
- Fig. 5** Increased oxidoreductase activity in the endothelial cells of astrocytes in the white matter from a 13-week old SHR. Oxidoreductase activity of pericytes is also increased. NADPH₂-tetrazolium reductase. ×100.
- Fig. 6** Many degenerating astrocytes possessing round short-cell processes in the edematous white matter from a 15-week old SHR. NADPH₂-tetrazolium reductase. ×100.
- Fig. 8** White matter from a 20-week old SHR. Edematous changes and cellular hyperplasia are prominent. H. & E. stain ×100.
- Fig. 9** White matter from a 34-week old SHR. Hyperplasia and hypertrophy of astrocytes are noticed. Silver impregnation. ×100.

microcystic な像を呈する部分では、これらの O.R. 活性の強い、太い突起を有する Astrocyte 以外に、大きな胞体は酵素活性を有するが突起が丸く、短くなった退行性変化を示すと考えられる Astrocyte (Clasmato-dendrosis 突起破壊症) や、O.R. 活性の弱いやや小型の丸型細胞が多数出現していた。

Interfascicular oligodendrocyte の O.R. 活性については、縦に配列した Oligodendrocyte 列の活性は幼若 SHR では対照ラットとほぼ同様の強さであったが、やや週令がすすむと、この Oligodendrocyte 列の中に散在性に強い酵素活性を示すものや、やや突起の長い胞体の大きい細胞を認める例や、逆に O.R. 活性が低下して膨化した細胞を認めることもあった。白質が疎となり、酵素活性の亢進した Astrocyte が多数出現している場合には Oligodendrocyte 列は消失していることが多かった。

血管壁における O.R. 活性に関しては、生后13週令位の例から毛細血管—細動脈レベルの血管にて、散在性に内皮表面における酵素活性の亢進しているのが認められた。Pericyte での O.R. 活性も亢進しており血管壁周囲には、O.R. 活性強陽性で、数本の Vascular feet を有する Astrocyte や突起の短い多角形の胞体を有する酵素活性陽性の細胞が付着しているのが認められた (Fig. 5)。

SHR では加齢とともに microcyst の形成がみられる傾向にあった。この Cyst 近傍では退行性変化を示

す Astrocyte が多数みられた (Fig. 6.) また同部には O.R. 活性の亢進した内皮および Pericyte を有する血管を認めることが多かった。

ii) 皮質における変化

生后13~15週令の SHR にて、O.R. 活性の高い Astrocyte を認める様になり、生后20週令以上では全例に酵素活性の亢進した Astrocyte を認めた。この Astrocyte は血管変化のない場合には皮質表層や、皮質深層の白質との境界部分に多く出現したが、血管変化のある場合には、これらの血管周辺にも認めた。皮質内の Astrocyte は、白質のそれと比較してやや胞体は小さく突起は長かった。退行性変化を示す Astrocyte は皮質ではほとんど認めなかった。

皮質の血管、神経細胞、Neuropil の変化としては、生后13週令以降の SHR の Neuropil は皮質—白質境界部でやや O.R. 活性の低下する傾向にあった。生后20週令までの SHR では、一例に著明な Microaneurysm 形成を認めた。(生后15週令例)。生后25週令以降では全例に血管壁の肥厚、血栓化、出血巣などが認められた。これらの血管周辺の皮質では Neuropil の O.R. 活性は低下、消失する傾向にあった。同部には酵素活性の亢進した Astrocyte 以外に、丸形で O.R. 活性がやや弱く、胞体が顆粒状に反応している Macrophage と思われる細胞が多数認められた。この部分における神経細胞の酵素活性は明かに低下していた。以上の酵素組織化学的所見をまとめると表2のようになる。

Table 2 Oxidative enzyme activity in astrocytes in SHR

Animal age (weeks)		5	7	7	8	10	10	12	12	13	13	13	15	16	16	17	17	18	20	20	22	25	34	45
Enzyme activity	Astrocyte	0	0	0	0	0	0	+1	+1	0	+3	+1	+3	+1	+2	0	+2	0	+3	+3	+2	+3	+3	+3
	Oligodendrocyte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	+1	-1	+1	-1	0	-1	0	0	-1	0	-1	-1	-1
Changes in white matter		-	-	-	-	-	-	-	E	-	C E	-	C E	-	E	-	E	-	E	C E	E	E	C E	C E
Vascular changes		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T A	-	-	-	-	-	T	-	T	T B	T B

Oxidative enzyme activity :

- 1 : decreased
- 0 : normal
- + 1 : slightly increased
- + 2 : moderately increased
- + 3 : strongly increased

Vascular changes & changes in white matter

- E : edema
- C : cyst formation
- T : thrombosis
- A : aneurysm
- B : bleeding

I. 組織学的所見

対照ラットでは L.F.B. 染色でみるかぎり、髄鞘の変性像はいづれの週令の動物にもみられなかった (Fig. 7a.). 鍍銀法によって描出される Astrocyte は皮質表層および白質に少数認められたが、その胞体は小さく突起もきわめて細かった。SHR では L.F.B. 染色により、老令の動物において著明な髄鞘の変性および消失を認めた (Fig. 7b.). この部位では、H.E. 染色によっても疎となった白質、Cyst 形成、細胞成分の増加を認めた (Fig. 8.). 鍍銀法によって、腫大、増数した Astrocyte を白質内および皮質の表層に多数認めた (Fig. 9.). これら鍍銀法による Astrocyte の分布は、酵素組織化学法による Astrocyte の分布とよく一致したが、鍍銀法における Astrocyte の形態は酵素組織化学法において Formazan precipitates によって描出される Astrocyte よりも全般に胞体は小さく、突起も細い傾向にあった。また Clasmatodendrosis 様の Astrocyte は鍍銀法ではそれほど多く認めなかった。

II. Specific gravity 法による脳浮腫の測定

Specific gravity 法では、SHR および対照ラットの脳白質の比重は、測定開始後 5 分間後にて表 3 のようになった。p < 0.02 でもって有意の差が SHR と対照ラットの間に認められ、老令 SHR では、脳浮腫が存在することが確認された。

Table 3 Specific gravity

SHR	WKY
1.0467	1.0473
1.0442	1.0489
1.0489	1.0472
1.0482	1.0483
1.0451	1.0494
1.0465	1.0483
1.0476	1.0472
1.0468	1.0497
	1.0493
	1.0470
	1.0489
$1.0468 \pm 5.5 \times 10^{-4}$	$1.0483 \pm 3.0 \times 10^{-4}$

(p < 0.02)

考 察

今回の研究で酵素組織化学法により証明された Oxidoreductase (O.R.) は、生体内では原形質およびミトコンドリア内に存在し、基質からはずされた電子をミトコンドリア内の呼吸鎖に伝達する過程に関与している。したがって、本研究において認められた Astrocyte における O.R. 活性の亢進は Astrocyte 内における ATP 産生の増加を反映しており、慢性の血圧上昇にともない Astrocyte での代謝過程が亢進して

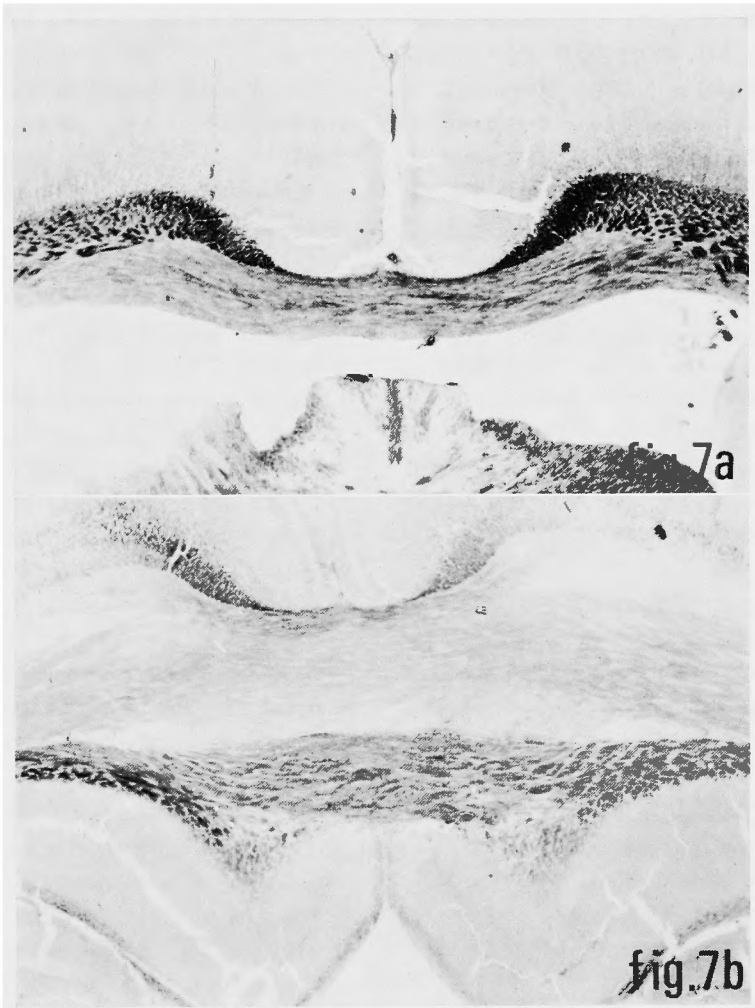


Fig. 7 a. Myelin sheath from a 20-week old control rat. Clear and regular arrangement of myelin sheath can be seen. L. F. B. stain $\times 10$.

Fig. 7 b. Myelin sheath from a 25-week old SHR. Changes of myelin sheath can be found at the parasagittal subcortical white matter. L. F. B. stain $\times 10$.

いることを示すものと考えられる。

脳内 Astrocyte における O.R. 活性は正常では低いとされており²⁾¹⁸⁾, 今回の研究でも対照ラットでは同酵素活性は低いことが確認された。しかし, 種々の病的状態——Tumor²⁾³⁴⁾, Ischemia³⁾²³⁾, Trauma²⁾ Arteriosclerosis⁹⁾, Cold injury²⁷⁾³²⁾ —— の場合に, Astrocyte は腫大するとともに, この O.R. 活性が著明に亢進することが確認されている。これらの病態の多くに脳浮腫がみられることより, Astrocyte における O.R. 活性の上昇は, 脳浮腫の有力な指標と考えられている。

Astrocyte が脳内のイオンや水の輸送に active に関与することは種々の実験によって証明されており¹⁰⁾, 水分の取りこみの増加にともなって Astrocyte の腫大, 酸素消費の増大およびこれらの代謝過程に関与する諸酵素の活性上昇が生じることもよく知られた事実である⁴⁾²⁰⁾ さらに脳浮腫液の吸収処理過程にも Astrocyte が active に関与しているのではないかと考えられている²⁸⁾。

本研究では SHR 脳の, ことに白質内の Astrocyte の腫大, 増数および O.R. 活性の亢進が生后12~13週

令からみられ、加令とともに、この Astrocyte の活性は増強する傾向にあり、20週令以上では全例に強い O.R. 活性の亢進を認めた。これは ^3H -thymidine を用いた挾間¹⁸⁾の Autoradiography の実験において認められた SHR 脳白質における Glial cell の増生の所見によく一致している。また、この Astrocyte における O.R. 活性の亢進は SHR 脳における血管変化に先行するものであり、血管変化による脳傷害に対する修復としての反応とは考えにくい。また Specific gravity 法による SHR 白質の水分量は明らかに対照ラットより増加しており、脳浮腫の存在が確認された。以上より本研究で認められた Astrocyte の活性化は SHR 脳における脳浮腫あるいは脳血管透過性の亢進にもとづく変化であることが強く暗示された。さらに、Astrocyte の亢進した O.R. 活性により増産された ATP は浮腫液の吸収、処理に使用されていると考えられる。

脳血管透過性に関しては、すでに挾間¹⁶⁾は Horseradish peroxidase (HRP) を用いて SHR 脳について実験をおこない、生後15~17週令の血圧が最高に達した時期に透過性の亢進を証明している。今回の研究でみられた Astrocyte の活性化が透過性亢進の開始時期とみなすとすると、これは生後12~13週令にすでに生じており、挾間らの HRP を用いた実験での時期との間に時期的ずれがあることになる。このことは、Dinsdale⁶⁾および Hossmann²¹⁾らの指摘するように、HRP を使用した実験はあくまで、HRP レベルの分子量の物質の透過性亢進を反映しているものであり、これより小さな分子量の物質に関しては本研究の結果にみられる様に、さらに早い時期より透過性の亢進が始まっているものと考えられる。Astrocyte の O.R. 活性は HRP よりも鋭敏に脳浮腫を形態学的に反映し得るものと考えられる。

一方、以上の様な Astrocyte の活性化のほか、突起の丸く、短くなつたいわゆる Clasmotodendrosis 様の退行性変化が SHR 脳の、ことに強度の浮腫性変化を示す白質に観察された。Astrocyte におけるイオンおよび水の輸送という機能の障害が白質における浮腫の成立、進展に重要な役割を演じているように思わせる所見であった。すなわち血圧上昇によってもたらされた亢進した血管透過性により漏出した浮腫液は、軽度の浮腫の際には、一つには細胞外腔を経て Bulk flow により CSF space へと流れるが、もう一つの経路として、Astrocyte により、血管腔あるいは CSF

space へと排出されているものと考えられる。この過程に増加した ATP が使用されるものと想定された。しかし強度のあるいは長期の脳浮腫の際には、Astrocyte の機能低下がおこり、白質内の浮腫性変化は著明に増強され、白質内 Cyst 形成、Clasmotodendrosis 様の Astrocyte の出現など、今回の研究で得られた所見を呈する様になるものと考えられた。以上の考え方を模式的に図解してみると Fig. 10a, b, c. のようになる。しかしながら、Astrocyte は浮腫液の吸収、処理に関与しないと考える²⁹⁾、この点に関してはさらに研究が必要と考えられる。

今回、Lithium-carbonate-pyridin 銀法によるグリアの鍍銀染色も施行したが、これによって描出される Astrocyte は、酵素組織化学において Formazan により描出される Astrocyte よりも、胞体、突起はいづれも細い傾向にあった。これは、鍍銀法では、長期間の前固定や染色中の加温などのきわめて激しい操作が必要とされるため、細胞は生体内で存在するよりもかなり収縮して描出されるためと考えられる。また、鍍銀法ではそこで描出された Astrocyte の機能状態までは知り得ず、これらの点から、酵素組織化学は Astrocyte の研究において鍍銀法より数段すぐれた方法と考えられる。

白質内 Oligodendrocyte における O.R. 活性は、SHR 脳ことに老令の動物では低下する傾向にあった。Oligodendrocyte は髄鞘の形成および維持に関与するとされているが、本研究でみられた Oligodendrocyte の O.R. 活性の低下は、髄鞘染色でみられた SHR 脳白質の髄鞘の変性所見に対応していると考えられる。これらの髄鞘の変性も血管透過性亢進にもとづく脳浮腫によるものと考えられ、Astrocyte における Clasmotodendrosis の所見とともに、いわゆる白質の“Ödemnekrose²²⁾”を形成している。

今回得られた SHR 脳白質における組織所見は、Binswanger's encephalopathy の病理所見ときわめて類似していた。Feigin & Popoff⁷⁾ は Binswanger's encephalopathy の組織像として広範囲の髄鞘の変性と退行性変化を示す Astrocyte がその特長的なものとしており、これらは高血圧にもとづく脳血管透過性の亢進による脳浮腫がその原因であると考えている。Binswanger's encephalopathy をはじめとして、arteriopathic demenntia, multi-infarct dementia, arteriopathic Parkinsonism などの病態はいずれも高血圧との関連が想定されているが、いまだ適当な実験モデ

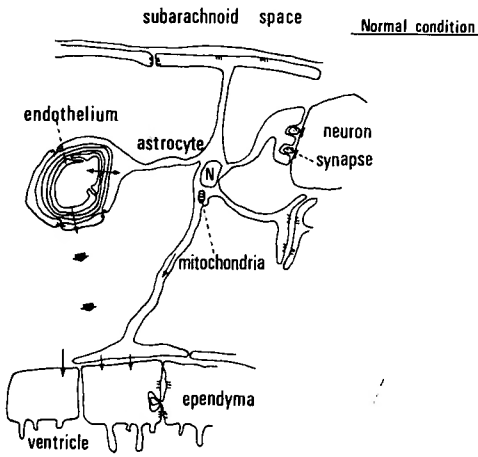


Fig. 10 a.

In normal condition, ions and water are supposed to be resolved in one way through the extracellular space into CSF spaces by bulk flow, and in another way by astrocytes into blood vessels or CSF spaces.

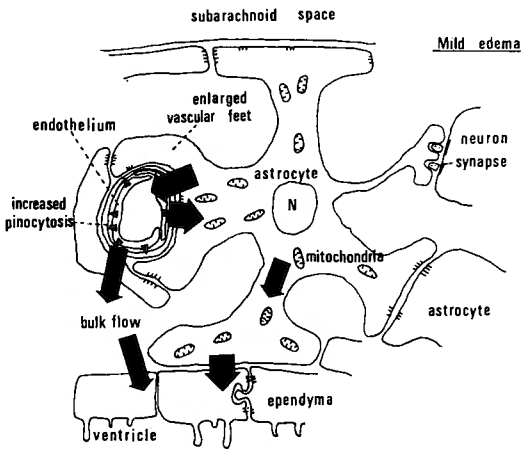


Fig. 10 b.

In mild edema, increased pinocytosis or other unknown causes bring many edema fluids, which are resolved in one way by bulk flow, and in another way by activated astrocytes with increased oxidoreductase activity and mitochondria.

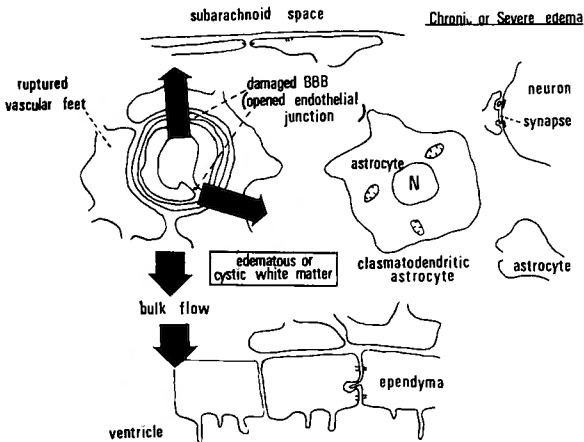


Fig. 10 c.

In chronic and severe edema, numerous edema fluids are situated due to damaged BBB. Deterioration of the function of astrocytes and destruction of astrocytes (clasmotodendritic astrocytes) seem to take place and this in turn may accelerate edematous or cystic changes in the white matter. (Arrows show the passage of extravasated, edema fluids.)

Fig. 10 Schematic diagram of working hypothesis on resolution of edema fluid.

ルが存在しなかったために、その本態の解明はなされてい
ない。今回得られた SHR 脳の実質変化は、SHR
における神経症状と脳実質病変とを対比させることに
より、SHR 脳がこれらのまだ解明されていない諸病
態の病因究明に有力な実験モデルになり得ることを示
していると考えられる。

ま と め

高血圧のもとでの脳浮腫あるいは脳血管透過性に関
する間接的情報を得る目的で、高血圧自然発症ラット
(Spontaneously Hypertensive Rats, SHR) の脳、こ
とに白質の Astrocyte における Oxidoreductase 活性
を酵素組織化学的に検討した。SHR では Astrocyte
の腫大、増数および酵素活性の増強が生後12~13週令
の動物からみられ、加齢とともにこの活性化は増強す
る傾向にあった。この Astrocyte の活性化は高血圧に
もとづく脳浮腫を反映しているものと考えられた。一
方、強度の浮腫性変化や Cyst 形成を示す白質では、
退行性変化を示す Astrocyte が多数認められた。
Astrocyte が脳浮腫液の排出、処理に強く関与してい
る可能性について述べた。

稿を終えるあたり、御指導、御校閲を賜った恩師半田肇教
授に深甚なる感謝の意を表します。またたえず御指導を頂
き、本研究の機会を与えて下さいました滋賀医科大学病理学
教室の扶間章忠教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御協
力を頂いた滋賀医科大学病理学教室の天野殖博士、山田英二
助手に厚く感謝いたします。

本論文の要旨は第5回日本脳卒中学会総会 (昭和55年2
月、東京) および第21回日本神経病理学会総会 (昭和55年5
月、東京) において発表した。

References

- 1) Adachi M, Rosenblum W, Feigin I : Hypertensive disease and cerebral edema. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **29** : 451-455, 1966.
- 2) Adams CWM : Neurohistochemistry. pp. 279-281 & pp. 408-415. Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 3) Arsénio-Nunes ML, Hossmann KA, Farkas-Bargeton E : Ultrastructural and histochemical investigations of the cerebral cortex of cat during and after complete ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* **26** : 329-344, 1973.
- 4) Bourke RS, Kimelburg HK, Nelson LR : The effects of temperature and inhibitors on HCO_3^- stimulated swelling and ion uptake of monkey cerebral cortex. *Brain Res* **105** : 309-323, 1976.
- 5) Byrom FB : The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relationship to the malignant phase of hypertension : Experimental evidence from the hypertensive rat. *Lancet* **2** : 201-211, 1954.
- 6) Dinsdale HB : Hyperension and blood-brain barrier. In *Advances in Neurology* **20**, eds. Cervós-Navarro J, Betz E, Edhardt G, Ferszt R, Wullenweber R. pp. 341-346. Raven Press, New York, 1978.
- 7) Feigin I, Popoff N : Neuropathological changes late in cerebral edema : the relationship to trauma, hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* **22** : 500-511, 1963.
- 8) Friede RL : Enzyme histochemistry of neuroglia. In *Biology of Neuroglia*. pp. 35-47. Charles C Thomas, Springfield Illinois U. S. A., 1958.
- 9) Friede RL : An enzyme histochemical study of cerebral arteriosclerosis (with some data on the pathogenesis of periarterial scars). *Acta Neuropathologica* **2** : 58-72, 1962.
- 10) Friede RL : The enzymatic response of astrocyte to various ions in vitro. *J Cell Biol* **20** : 5-15, 1964.
- 11) Friede RL : Topographic Brain Chemistry, pp. 80-85. & pp. 112-115. Academic Press, New York, 1966.
- 12) Gautier JC : Cerebral ischemia in hypertension. In *Cerebral Arterial Disease*. ed. Ross Russell RW. pp. 181-209. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1976.
- 13) Giacomelli F, Wiener J, Spiro D : The cellular pathology of experimental hypertension. *Am J Pathol* **59** : 133-159, 1970.
- 14) Hazama F, Haebara H, Amano S, Okamoto K : Pathology of cerebrovascular diseases in spontaneously hypertensive rats. In *Seventh International Congress of Neuropathology*. pp. 517-520. *Excerpta Medica Amsterdam, Akademiai Kiado, Budapest*, 1975 a.
- 15) Hazama F, Ooshima A, Tanaka T, Tomimoto K, Okamoto K : Vascular lesions in the various substrains of spontaneously hypertensive rats and the effect of chronic salt ingestion. *Jpn Circ J* **39** : 7-22, 1975 b.
- 16) Hazama F, Amano S, Haebara H, Okamoto K : Changes in vascular permeability in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats studied with peroxidase as a tracer. *Acta Pathol Jpn* **25** : 565-574, 1975 c.
- 17) Hazama F, Amano S, Haebara H, Yamori Y, Okamoto K : Pathology and pathogenesis of cerebrovascular lesions in spontaneously hyper-

- tensive rats. In *The Cerebral Vessel Wall*, eds. Cervós-Navarro J, Betz E, Matakas F, Wullenweber R. pp. 245-252. Raven Press, New York, 1975 d.
- 18) Hazama F, Haebara H, Amano S, Ozaki T : Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brain of spontaneously hypertensive rats. *Acta Neuropathol (Berl)* **37** : 231-236, 1977.
 - 19) Hazama F, Ozaki T, Amano S : Scanning electron microscopic study of endothelial cells of cerebral arteries from Spontaneously Hypertensive Rats. *Stroke* **10** : 245-252, 1979.
 - 20) Hertz L, Dittman L, Mandel P : K^+ -induced stimulation of oxygen uptake in cultured cerebral glial cells. *Brain Res* **60** : 517-520, 1973.
 - 21) Hossmann KA : Development and resolution of ischemic brain injury. In *Dynamics of Brain Edema*, eds. Pappius HM, Feindel W. pp. 219-227. Springer-Verlag, New York, 1976.
 - 22) Jacob H : Über die diffuse Markdestruktion im Gefolge eines Hirnödems. *Z ges Neurol Psychiat* **168** : 382, 1940.
 - 23) Klatzo I : Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* **26** : 1-14, 1967.
 - 24) Mrsulja BJ, Spatz M, Walker JT Jr, Klatzo I : Histochemical investigation of the Mongolian Gerbil's brain during unilateral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* **46** : 123-131, 1979.
 - 25) Nelson SR, Mantz MI, Maxwell JA : Use of specific gravity in the measurement of cerebral edema. *J App Physiol* **30** : 268-271, 1971.
 - 26) Okamoto K, Aoki K : Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* **27** : 282-293, 1963.
 - 27) Osterberg KA, Wattenberg LW : Oxidative histochemistry of reactive astrocytes. *Arch Neurol* **7** : 211-218, 1962.
 - 28) Pappius HM, Wolfe LS : Some further studies on vasogenic edema. In *Dynamics of Brain Edema*, eds. Pappius HM, Feindel W. pp. 138-143. Springer-Verlag, New York, 1976.
 - 29) Pappius HM : Cerebral edema. In *Dynamic properties of glial cells*, eds. Schoffeniels E, Franck G, Towers DB, Hertz L. pp. 397-401. Pargamon, Oxford, 1978.
 - 30) Pearse AGE : *Histochemistry (Theoretical and applied)*. third edition, pp. 1342-1343, Churchill Livingstone, Edingburgh and London, 1972.
 - 31) Robertson DM, Dinsdale HB, Hayashi T, Tu J : Cerebral lesions in adrenal regeneration hypertension. *Am J Pathol* **59** : 115-131, 1970.
 - 32) Rubinstein LJ, Klatzo I, Minquel J : Histochemical observations on oxidative enzyme activity of glial cells in a local brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* **21** : 116-137, 1962.
 - 33) Spector RG : Enzyme chemistry of anoxic brain injury. In *Neurohistochemistry*, ed. Adams CWM. pp. 547-557. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965.
 - 34) Yanagihara T, Goldstein NP, Svien HJ : Experimental cerebral edema enzyme-histochemical study. *Neurology (Minneapolis)* **17** : 669-679, 1967.
 - 35) Yates PO : In *Greenfield's Neuropathology*. eds. Blackwood W, Corsellis LAN. pp. 125-127. Edward Arnold, London, 1976.