

氏名	花北順哉 はなきたじゆんや
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第581号
学位授与の日付	昭和56年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	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

論文調査委員 (主査) 教授 翠川 修 教授 小川和朗 教授 半田 肇

### 論文内容の要旨

急激な血圧上昇に基づく Hypertensive Encephalopathy の本態に関しては、脳血管透過性の亢進がその原因であることが Byrom により明かにされた。一方、Binswanger's Encephalopathy の原因について、Feigin 等は慢性の高血圧による血管透過性の亢進およびこれによるところの白質の浮腫と広範な髄鞘の変性をその原因としている。高血圧自然発症ラット (SHR) では、脳実質病変として脳出血、脳壊死以外にもきわめて高度の脳浮腫、白質内のう胞形成をしばしば認める。挾間らのこれまでの研究により、SHR にて脳内血管壁の透過性亢進が証明されており、脳実質変化との関連が強く暗示された。Astrocyte の酸化酵素活性はさまざまな原因による脳浮腫の際に亢進するとされているが、今回の実験の目的は、SHR 脳のことに Astrocyte を酵素組織化学的に観察し、高血圧における脳浮腫の出現および脳白質内病変の進展と Astrocyte の機能変化との関係を明らかにしようとするものである。

〈動物と方法〉 SHRSP のオスと対照として年令の対応するオス Wistar Kyoto ラットを用いた。Pearse の方法により、 $\text{NADH}_2^-$ 、 $\text{NADPH}_2$ -tetrazolium reductase, succinate dehydrogenase の酵素活性を酵素組織化学的に検討し、H. E. 染色、L. F. B. 染色、グリア鍍銀法による通常組織学的検索もおこなった。

〈結果〉 肉眼的には酵素組織化学反応後の標本は、皮質、基底核は濃い青色を呈し、白質はごくうすく反応した。この白質を拡大して観察してみると、対照ラットでは小さな胞体、細い突起をもつ Astrocyte が散見された。Astrocyte の vascular feet および毛細血管～細動脈も明瞭に formazan の青い色素によって描かれた。対照ラットでは、この酵素活性は比較的弱く、加齢による変化は認めなかった。これに対し SHR では著明な変化が認められた。SHR では、血圧が 200mmHg に達する生后12~13週令から、白質に酵素活性の亢進した Astrocyte が出現しており、加齢とともにこの亢進した酵素活性を有する Astrocyte は高頻度に認めるようになり、生后20週令以上では全例に認めた。一方、これらの亢進した酵素活性を有する Astrocyte にまじって、浮腫性変化や cyst 形成を示す白質では、突起の丸く、かつ

短かくなった退行性変化（いわゆる clasmatodendrosis 突起破壊症）を示す Astrocyte も多く認めた。髄鞘染色では、SHR 脳において著明な脱髄所見がみられ、グリア鍍銀染色では Astrocyte の増生が認められた。

〈結論〉 SHR 脳白質の Astrocyte の酸化酵素活性は生后12~13週令から亢進しているものがあり、生后20週令以上では全例に著明な亢進を認めた。白質の浮腫性変化も生后12~13週令からみられており Astrocyte の酸化酵素活性の増強は、脳浮腫にもとづく変化と考えられた。Horseradish peroxidase を用いた SHR 脳の実験で、挾間には、血圧が最高に達した生后17週令位のものから脳血管透過性の亢進を認めているが、今回の実験では、この時期よりかなり早く生后12~13週令より Astrocyte の活性は亢進していた。脳血液関門の破壊される以前に小さな分子量の物質の透過性はすでに亢進していることを思わせる所見であった。一方、退行性変化を示す Astrocyte のみられた部位に強度の脳浮腫が存在し、あるいは cyst 形成がみられた今回の所見より、Astrocyte の機能変化により、浮腫液の吸収が障害されて白質の浮腫性変化が増強するものと考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

高血圧脳症の本態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とされている。一方、脳内アストロサイトは脳浮腫を伴うさまざまな病態において腫大、増生しその酸化還元酵素活性が亢進するのが確認されている。本論文は、種々の週令の高血圧自然発症ラット（SHR）脳における白質アストロサイトの変化を経時的に組織学的および酵素組織学的に検索することにより、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を目的とした。5週令から60週令までの SHR の雄を使用し、対照として Wistar Kyoto ラットを使用した。H. E. 染色、L. F. B. 染色、鍍銀法の組織学的検索と、Pearse 法による  $\text{NADH}_2$ 、 $\text{NADPH}_2$ -tetrazolium reductase, succinate dehydrogenase の酸化還元反応を酵素組織化学的に検索した。〈結果および結論〉 SHR ではアストロサイトの腫大、増数および酵素活性の増強が生后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。このアストロサイト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、退行性変化を示すアストロサイトが多数認められた。アストロサイトが脳浮腫の排出、処理に強く関与している可能性が明らかにされた。

以上の研究は高血圧性脳症の病態解明に貢献し、その診断、治療に寄与するところが多い。

したがって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。