

氏 名	堀 江 良 一 ほり え りょう いち
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 494 号
学位授与の日付	昭 和 53 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	Studies on Stroke in Stroke-prone SHR (SHRSP) (脳卒中易発症ラットにおける脳卒中の研究)

論文調査委員 (主査) 教授 濱島義博 教授 亀山正邦 教授 半田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

I. 序論

高血圧自然発症ラット (SHR) 確立の後、岡本・家森・永岡は脳卒中易発症ラット (stroke-prone SHR SHRSP, 1974) の分離確立に成功したが、確立当初このラットの「人間の疾病モデル」としての適格性に関し、2つの大きな問題点があった。第1は、SHRSP と人間とに於ける脳卒中の好発部位が異なるという事実であり、第2は、ラットは元来動脈硬化をきたしにくい動物とされており、SHRSP の脳卒中に於ける脳動脈硬化の位置づけの分析が不可能であったことである。著者は、この2つの問題の解明にとって極めて重要な糸口を発見し、更に両者の接点として位置づけられる脳血管透過性亢進をひきおこす諸要因の分析から、脳卒中の成因の機序解明およびその予防法に関する多くの実験成績を得た。

II. 脳卒中発生機序の局所因子としての好発部位の問題

ヒトに於ける脳卒中の好発部位は脳基底核であるが、SHRSP に於いては、脳基底核と大脳皮質である。著者はまず、trypanblue 注入法により、ラットの主要脳動脈の支配領域を決定し、SHRSP の脳血管病変を組織顕微鏡学的にその血管支配領域に従って分類した結果、SHRSP の大脳皮質の病変は前および後大脳動脈の支配領域に圧倒的に多く、中大脳動脈領域には極めて少ない事を示した。そこで micro-angiography にてラットの血管構築を詳細に検策した結果、前、後大脳動脈の分枝および脳基底核を支配するレンズ核線条体動脈は、主幹動脈から分枝するとき逆行性であり、中大脳動脈の分枝は順行性であることがわかった。ラットに於ける前および後大脳動脈の逆行性分枝の残存は系統発生的見地から大脳の発達の回転の差をもって理解し得る。この様に、SHRSP に於ける脳卒中の好発部位はすべて人間の脳基底核を支配するレンズ核線条体動脈と同様逆行性分枝によって支配されており、本質的にヒトの好発部位と異なるものではなく、むしろ逆にその見かけ上の相違が脳卒中に於ける局所要因の分析に大きな鍵を与えてくれたものと言える。事実著者は水素クリアランス法を用いて覚醒時ラットの脳血流量を経時的に測定した結果SHRSPに於いては血圧が200mmHg以上になると器質的血管障害を生ずる前

に脳血流量減少をきたすことを証明したが、その際、逆行性分枝の支配する領域に於いては、その減じ方がより急峻であることがわかった。著者はこの機能的乏血性低酸素状態を SHRSP の脳波上の変化として捕えることに成功した。更に trypanblue, perenidase および RISA を用いて SHRSP に於ける脳血管透過性を検索したところ、好発部位ではいずれも早期に透過性の亢進が認められた。このように 200mmHg 以上の高血圧の下に、とくに逆行性分枝の領域に於いて乏血性低酸素状態が続いた結果脳血管透過性亢進をきたし、脳卒中へと進展していくことを証明した。

III. 脳卒中発生機序と脳動脈硬化発生機序の接点

著者はまず脳動脈に於ける脂肪沈着を肉眼的に定性および定量する方法を新しく考察した。(BCSS法) この方法の開発によってまず (1)SHRSP の脳動脈に於いて極めて明瞭な輪状の脂肪沈着をきたし得ることが初めて明らかとなり (2)脳動脈硬化初期発生機序には高血圧が第一義的に重要であることを定量的に証明し、また (3)正常血圧ラットに於いても脳血流動態を変化させることにより同様な脂肪沈着をおこし得ること、そして (4)高血圧と高脂血症とともに最も大切な要因として遺伝素因が挙げられることを定量的に証明した。これらの脂肪沈着のミクロ所見はヒトと酷似しており、その部の脳血管に透過性亢進があることを peronidase を用いた電顕的検索により明らかにした。また、血管収縮および拡張の反復と脂肪沈着の悪循環は、最終像として石灰化を伴った著明なアテローム変性を示してくるが、その初期初生機序には神経の関与があることを世界に先がけて定量的に証明した。交感神経系が関与する血管の運動を介して、脳動脈硬化の出発点である脂肪沈着と脳卒中の出発点である血管壊死が発生、進展していくその接点には脳血管透過性亢進が位置していることを示した。

論文審査の結果の要旨

Stroke-prone SHR (SHRSP: 脳卒中易発症ラット) を用い、脳卒中および脳動脈硬化の成因予防の研究を行なった。

(1) 脳卒中は、重症高血圧の下に脳血流減少を生じ (殊に脳動脈の逆行性分枝の支配領域において著しく、それが局所的要因の一つとなり好発部位となる)、長期間にわたる乏血性低酸素状態の持続は脳血管の透過性亢進をひきおこし、その結果脳出血・脳血検の基本的出発病変である血管壊死をもたらすことを証明した。この実験的理論に基づき、脳卒中の予防法として、まず降圧剤による完全予防を実験的に証明し、その際の脳血流量は保たれていることを実証した。また、脳血流の減少は、重症高血圧の存在の下に、初期においては機能的に生ずるものであり、脳血流減少が器質的脳血管障害に先行して生ずるものであることを、脳血管反応性、脳波、病理組織学的検索により明らかにした。

(2) 脳動脈における脂肪沈着を肉眼的に定性ならびに定量する新しい方法を考案し、Barium Contrasted Sudan Staining Method (BCSS法) 脳動脈における脂肪沈着は輪状であること、高血圧が第一義的に重要であることを証明した。さらに正常血圧状態においても脳血流動態を変化させることにより同様な脂肪沈着をおこしうることを示すと共に、正常血圧において脳動脈に脂肪沈着をきたしうる strain を開発することに成功し遺伝素因の重要性を立証した。また脳動脈脂肪沈着の初期発生機序において神経系の関与があることを定量的に最初に実証し、脳血管の透過性亢進に至る血管壁の反応性の重要性を遺伝的素因との関連において、極めて明瞭に示した。

以上の研究は、脳卒中ならびに脳動脈硬化の成因、予防解明に寄与するところきわめて大きい。

よって、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。