

氏 名	太 田 潔 江 おお た きよ え
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 805 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	A new model for cerebral thrombosis and its pathogenesis (脳血栓症の新しいモデルの樹立とその病因に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 亀 山 正 邦 教 授 半 田 肇 教 授 濱 島 義 博

論 文 内 容 の 要 旨

当研究室で選択交配によって成し遂げられた高血圧自然発症ラット (岡本, 青木, spontaneously hypertensive rat 以下 SHR) の生成とそれに次ぐ病因論の研究は, 人の本態性高血圧症の成因に迫るモデル動物として近年益々, 国際的に注目され, 世界各国の研究者に賞用されるようになった。われわれは, 当研究室で, この SHR を, それぞれの特性を有する 8 垂系に分けて維持し, その中より, 1974 年岡本, 家森, 永岡らは, 10% 以下にしか, 脳卒中の自然発症をみない stroke-resistant SHR 系から, 今や 90% 以上の高頻度に自然発症する stroke prone SHR (脳卒中易発症 SHR 以下 SHRSP) を, 選択交配で分離することに成功した。本研究室では, この SHRSP を用いて, 脳卒中発症メカニズムの解明を目的に, 特に血管壁並びに血小板, 凝固線溶系の変化について検索した。その成果を要約すると,

1). SHRSP の血管壁の透過性や弾力性の変化と血管壁コラーゲン蛋白の生合成及び血管壁ムコ多糖 (特にウロン酸) 含量との関連を追求した結果, SHRSP では, コラーゲンの生合成及び代謝回転の亢進していることが明らかとなった。この変化は, 高血圧性動脈硬化に先行して現われる。次に, これらの機能的変化が構造的変化に由来するものかどうかを検索するため, SHRSP のコラーゲン蛋白のアミノ酸及び糖の分析を行なった。その結果, SHRSP では, 不溶性コラーゲンや 2 糖鎖を持つコラーゲンの増加が見られた。この様な変化は, コラーゲンの 3 次構造や機能に重大な影響を及ぼすものと考えられる。一方, SHRSP の血管壁ウロン酸含量の変化をしらべてみると, これが, 加齢に伴って明らかに増加することがわかった。この変化は特に, 脳卒中症状を呈するラットにおいて顕著であった。従って, 脳卒中血管病変の発生には, 血管壁のコラーゲン合成異常や, ウロン酸含量の増加が, 密接に関係していることが示唆された。

2). 従来から, 血栓形成過程の第一段階には, 損傷血管壁に露出した内皮下組織への血小板の粘着と, それに続く凝集が重要な要因であると考えられている。この血小板の粘着や凝集には, 内皮下に存在するコラーゲンが重要な役割を演じることも明らかとなっている。そこで, SHRSP の血管を構成するコラーゲン分子を用い, その血小板凝集能を間接的粘着実験により調べたところ, SHRSP では, 血管壁コラー

ゲンの血小板凝集能が若年より異常に亢進していることを発見した。

3). 血栓の形成過程には、コラーゲンや血小板の関与の他に、血漿中及び血管壁の凝固線溶系が重要な因子である。SHRSP 血漿中の線溶活性を調べる為に、Fibrin plate 法を用いて、plasminogen, plasminogen activator, plasmin inhibitor を測定し、凝固系として、Fibrinogen を測定した結果、SHRSP の大部分の亜系に著しい凝固系の低下を示すもののあることを認めた。さらに、これらの血漿中の凝固線溶活性の根源と考えられる血管壁での凝固線溶活性を Fibrin plate 法及び組織 Thromboplastin 測定により検討した結果、SHRSP では、組織凝固活性の亢進と、組織線溶活性の低下を認めた。しかも、これらの変化は、実験的高血圧ラット（腎性高血圧ラット、DOCA 高血圧ラット）には認められず、高血圧による二次的变化ではなく、遺伝的一次変化である可能性を示唆した。

4). 以上の所見をもとに、SHRSP 中、凝固線溶系の異常の高度なラットを継代交配することで血栓性脳卒中発症家系と、その異常が軽度のラットを交配することで出血性脳卒中発症家系の樹立に成功した。これらの結果より、SHRSP は、血管壁を構成するコラーゲンの合成異常、血小板の異常、凝固線溶系の異常という複雑な因子の組み合わせの上に成立していることが明らかにされた。しかも、血栓性並びに出血性脳卒中両家系の樹立は、脳卒中の発生に異なる遺伝的要因の関与することを裏付けるものであり、重要な成果と考えられる。その詳細は、1978年10月に開催された、SHR 国際学会において世界に先がけ発表し、Spontaneous Thrombogenic Rat (STR) と命名した。

論文審査の結果の要旨

脳卒中自然発症ラット SHRSP の脳卒中の解明、特に血栓の形成との関係について検討を行なった。その結果、その血栓形成の病因について次の2つの事実を証明した。その第1は、SHRSP では血管壁コラーゲン蛋白のアミノ酸構造の変化、二糖鎖の増加や不溶性コラーゲンの増加を証明したことであり、これらは血小板に対して強い粘着性と凝集性を示し、ために容易に、血栓の形成されることが解明した。次に、第2の証明は、この生じた血栓の融解に働くべき線溶系について検討した結果、血漿中及び組織内の線溶系の活性は著しく低下している事実も立証され、従来不明であった本ラットの異常な凝固活性亢進の原因がここで明らかになったのである。また、これらの立証よりその後、血漿中凝固線溶系の活性を測定することによって血栓性脳卒中家系と出血性脳卒中家系の樹立に成功することが出来た。このことは脳卒中の発生に複雑ではあるが異なる遺伝的要因の関与することを裏付けるものであり、今後、遺伝的研究に重要な手掛りを与えたものと考えられ、本論文は、脳卒中病理解明に貢献する処大であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。