

氏 名	尾 崎 高 志
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 500 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	高 血 圧 自 然 発 症 ラ ッ ト 脳 動 脈 内 皮 細 胞 の 微 細 変 化

論文調査委員 (主査) 教 授 亀 山 正 邦 教 授 翠 川 修 教 授 半 田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトの本態性高血圧症研究の最適のモデルである高血圧自然発症ラット Spontaneously hypertensive rat (SHR) を実験動物として高血圧性脳血管病変の発生に重要な役割を演じている脳動脈内皮細胞の内腔表面を走査型電子顕微鏡 Scanning Election Microscope (SEM) を用いて観察した。

対照として用いた Wistar Kyoto ラットでは、脳動脈の分岐部に局限して内皮細胞内腔表面には多数の微絨毛様突起 villi が認められ細胞の中央部あるいは全体が隆起を示し、丸味を帯びているのが観察された。分岐部以外の部位では、villi は比較的少なく、しかも隆起の少ない平坦な細胞が並んでいた。一方 SHR の内皮細胞においては、分岐部のみではなく、分岐部以外の部位においても villi の著明な増加があり、また細胞自体は腫大隆起し、丸味を帯びていた。しかも高齢の SHR では、これらの villi は、その先端あるいは全体が球状を呈する傾向を示した。その他に SHR 脳動脈内皮細胞には、対照動物に比して villi の間に小孔 pit の増加が認められ、高齢の SHR では、この pit が拡大しているものもあった。

villi の増数は、内皮細胞の表面積が増加していることを示し、血漿成分の内皮細胞への取込み促進が推測される。また細胞が丸味を帯びて腫大隆起していることは、核が大きく、細胞小器官に富んでおり、活性化した細胞に一致する。そして pit が多数認められるのは、vesicular transport の亢進を示しており、いずれも細胞機能亢進を示す所見である。

一方では、SHR 脳動脈の内皮細胞には、風船状突出 balloon や噴火孔状陥凹 crater が認められ、その他にもこの両者の間に移行を示す変化が認められた。たとえば細胞表面に篩状の多数の孔があり、その孔より空洞状の内部が見えるような変化のある細胞や、風船がしぼんで落込んだような像を示す細胞が認められた。

これらの所見は、著明な退行性変化を示すものであるが、crater はまず内皮細胞内部に大きな空胞ができて、それが隆起膨隆して破れたり、逆に落込んだものと考えられる。これら SHR の balloon や crater は、脳内の小動脈だけでなく、内腔狭窄が認められない頸動脈や大動脈にも認められることより、

ischemia の変化とは違って慢性の高血圧によるものである。

以上の如く、SHR 脳動脈内皮細胞の内腔表面には、villi や pit の増加および細胞の腫大隆起という細胞機能亢進像と crater や balloon 等の退行性変化が混在しているが、これらの諸変化は、内皮細胞の一連の成育機序を想定することにより、それぞれが一過程を示すものと考えられる。すなわち慢性の高血圧は、まず脳血管内皮細胞の機能亢進をもたらすが、villi や pit の増加により血漿成分の取込みの増加や vesicular transport 亢進を引起し、内皮細胞機能の活性化をもたらす。そして細胞の機能亢進がさらに高じて内皮細胞の ballooning や pit の増大を生じた時には細胞内には空胞が出現してくる。そしてその空胞は破れたり落込んだりして crater を形成するものである。

balloon や crater に至る内皮細胞の変化は非常に強い変化であり、正常の内皮細胞の機能を行なっていると考えられない。すなわち細胞死により細胞膜は選択性を失ない、拡散による透過性亢進が起り、他方の vesicular transport による内皮細胞透過性亢進とあいまって血漿成分の浸潤を惹起し、これに基づく二次的な中膜筋細胞や血管周囲細胞の変化、さらには脳実質の浮腫性変化を起す結果となる。

論文審査の結果の要旨

高血圧性脳血管病変の発生に重要な役割を演じていると考えられる脳動脈内皮細胞の内腔表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。対照の Wistar Kyoto ラットでは、脳動脈の分岐部に限局して内皮細胞の隆起や表面の多数の微絨毛様突起 villi が認められた。分岐部以外の部位では villi は比較的少なく、しかも隆起の少ない平坦な細胞が並んでいた。一方 SHR の内皮細胞においては、細胞の隆起や villi の増加は、分岐部のみではなく、それ以外の部位においても著明に認められた。しかも高令の SHR では、これらの villi は先端あるいは全体が球状を呈する傾向を認めた。その他に SHR 脳動脈内皮細胞には、villi の間に多数の小孔 pit が認められ、対照動物に比して著明な増加が認められた。これらの所見はいずれも内皮細胞の機能亢進を示す所見であり、血透管過性の亢進を説明するものである。また SHR 脳動脈内皮細胞には、風船状突出 balloon、噴火孔状陥凹 crater や両者の間に移行を示す変化、すなわち風船がしぼんで落込んだ像を示す細胞などが認められ、これらは退行性変化を示すものである。以上の如く SHR には細胞機能亢進像と退行性変化像が混在しているが、これらの変化は連続しているものと考えられる。慢性の高血圧による過度の機能亢進は、血漿成分の取込み増加や vesicular transport の亢進をもたらして細胞内に空胞を生じ balloon や crater の形成となるものと考えられる。

以上の研究は高血圧性脳血管病変の発生機序の解明に貢献するところが多い。

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。