

氏 名	大 島 章 おおしま あきら
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 707 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 11 月 24 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	Biochemical Studies on Peripheral Blood Vessels of Hypertensive Rats (高血圧ラット末梢血管の生化学的研究)

論文調査委員 (主査) 教 授 翠 川 修 教 授 沼 正 作 教 授 濱 島 義 博

論 文 内 容 の 要 旨

著者は高血圧自然発症ラット (SHR) および DOCA-食塩高血圧ラットの種々の血管材料を用いて高血圧ならびに動脈硬化の生化学的研究を行った。

まず高血圧ラット血管壁における Alkaline phosphatase (ALP) 等諸酵素, および Esterase isozyme の観察を行った。

(主論文 1) 実験動物として純系 SHR を使用し, 同年令の正常ラット (CR) を対照として用いた。最も著明な変化は幼若～成熟 SHR の腸間膜動脈における ALP 活性の亢進で, CR に比較してほぼ 2 倍活性の上昇がみられたことである。この ALP 活性の上昇は心, 腎, 肝および血清ではみられず, SHR の血管系に特異的な変化である。また SHR と CR との F₂ 分離世代を用いた実験で高血圧の程度と上記 ALP 活性とが相関することもたしかめた。この ALP 活性は血管壁緊張の調節に重要な細胞膜 Ca 輸送に関係する Ca²⁺-ATPase 活性をも含んでおり, 高血圧の成因の核心に 関与しているものと考えられる。その他, SHR 大動脈の Acid phosphatase, Glucose-6-phosphate dehydrogenase, 心臓の Lactic dehydrogenase 活性の軽度上昇を観察した。これらの酵素活性の変化に加え, Esterase isozyme の pattern の違いなど酵素の質的差異を SHR と CR の間で証明した。この成績から, SHR の心血管系における遺伝生化学的異常が高血圧および動脈硬化の発症に深く関連しているものとみなされる。

この研究にひきつづいて, 高血圧ラットの血管壁における Collagen 代謝の研究を行った。

(主論文 2, 3) 実験動物としてまず短期間で重症の高血圧を発症する DOCA-食塩高血圧ラットを主に使用した。生後 8 週の片腎摘出雄ウィスター・ラットを用い, 週 2 回 5 mg の DOCA 皮下投与と食塩負荷 (1% 食塩水) により高血圧を発症させた。対照として同年令の雄片腎摘出ラット又は片腎摘出, 食塩負荷ラットを用いた。DOCA-食塩処置後 6 週間で重症の高血圧が発症し, とくに腸間膜動脈で Prolyl hydroxylase (PH) 活性の上昇がみられた。これと並行して PH 抗体と交叉反応性抗原の量の増加をみとめているので, PH 活性の上昇は酵素の量的増加に由来するものであると考えた。さらに [³H]-proline

の血管組織へのとりこみも高血圧ラットで著明に増加していた。一方、PH 活性の上昇はSHRの大動脈、腸間膜動脈でもみとめられ、一般に高血圧ラットの末梢血管で Collagen 生合成が亢進しているものとみなされる。次いで DOCA-食塩処置と同時に降圧剤 reserpine (R) (1 日 0.75mg/kg i. p.), chlorothiazide (CT) (1 日 20mg/kg, i. p.) を 3 週間投与して高血圧の発症を予防したところ、腸間膜動脈、大動脈および心臓の PH 活性の上昇がおさえられ、大動脈における [^3H]-proline のとりこみも強く抑制された。とくに R による Collagen 生合成の抑制が CT に比較して顕著であった。さらに、すでに高血圧を発症したラットを用い、R で 7 週間にわたり治療したところ、血圧の降下と共に、大動脈、心臓で PH 活性の低下をみとめた。したがってこの高血圧ラットの血管系における Collagen 生合成の亢進は可逆的であるとみなされる。また DOCA-食塩高血圧における Collagen 生合成の亢進は脳微小血管をはじめ他の脳血管 (軟脳膜動脈, ウィリス環, 脳基底動脈) 等でも確認し、上記の実験と同様に R の投与による Collagen 生合成の抑制を明らかにした。従来、動脈硬化症の病理発生にさいし、Collagen の増加が主要な役割をはたすことはよく知られている。著者の研究はこの形態学的所見に対応して生化学的うらづけを提供するものである。同時に、血管の生化学的所見よりみた降圧剤の治療効果の判定等、新らしく実験治療医学への応用の可能性を開いたものである。

論文審査の結果の要旨

高血圧自然発症ラット (SHR) および DOCA-食塩高血圧ラットの種々の血管を用いて高血圧ならびに動脈硬化症の生化学的研究を行った。SHR の大動脈、腸間膜動脈で Alkaline phosphatase 活性が上昇していることを見出し、さらに SHR の大動脈 Acid phosphatase, Glucose-6-phosphate dehydrogenase 活性、心臓の Lactic dehydrogenase 活性の軽度の上昇があることを示した。また諸酵素の Zymogram 分析により SHR の血管で Esterase isozyme の pattern の異常をも証明した。これらの所見は SHR の心血管における遺伝生化学的異常が高血圧および動脈硬化の発症に深く関与していることを示唆するものである。一方 DOCA-食塩高血圧ラット、SHR の種々の末梢血管 (脳微小血管も含む) で著明なコラーゲン生合成の亢進があることを Prolyl hydroxylase 活性、 ^{14}C -, ^3H -proline のとりこみ、コラーゲンの定量などにより明らかにし、さらに降圧剤レセルピン、クロロサイアザイドを高血圧ラットに投与することによりこの亢進したコラーゲン生合成が血圧の下降と共に低下することを見出した。しかし肝、肺でのコラーゲン生合成の異常はみられないことから高血圧ラットにみられるコラーゲン生合成の亢進は血管に特異的な異常とみなされる。

以上の知見は高血圧の発症機構、動脈硬化症の発生機序の解明に貢献するところが甚だ大きいと考えられる。

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。