

氏 名	市 島 國 雄 いち じま くに お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 407 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 47 年 5 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 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Morphological Studies on the Peripheral Small Arteries of Spontaneously Hypertensive Rats (高血圧自然発症ラットの末梢動脈の形態学的研究)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 翠 川 修 教 授 岡 本 耕 造 教 授 尾 曾 越 文 亮

論 文 内 容 の 要 旨

高血圧自然発症ラット（岡本・青木）（SHR）はその高血圧が種々の点で人間の本態性高血圧に類似し、本症の研究に好適の材料とされている。この動物についてはすでに種々の方面から研究され、内分泌系、自律神経系の機能異常がその病因に重要な役割をはたしていることが確実にされた。著者はさらに血圧と末梢動脈が密接な関係にある点より、本動物の末梢動脈の研究を企図し、空腸壁小・細小動脈を選んでその形態学的検索を行なった。すなわち未発症期、発症初期、発症後期の SHR 計97匹と、対照ラット計84匹をとり、それら動物の空腸動脈 vasa recta の枝を太いところから順次第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ枝（その内径150 μ 以下）とし、次のようにして観察または研究を行なった。(1) ラットを α -chloralose 麻酔後開腹し、Palmer・Wilkins の方法に従い abdominal window を挿入して生体顕微鏡装置で観察を行なった。(2) (1) のようにして開腹後 Feder・Sidman の方法に従い空腸壁を迅速凍結固定し、後組織を切除して凍結置換をし、(a) Giese の方法に従い透徹・封入して伸展標本を作り、動脈各枝の最小径、最大径、平均径を求めた。(b) 一部はパラフィン包埋、連続組織標本を作って観察した。(3) (2)と同様にして組織を取出した後、冷グルタルアルデヒド液で固定、凍結切片を作り Wachstein・Meisel の方法で ATPase 及び AMPase の組織化学的検出を行ない研究した。(4) (2)と同様にして組織を取出した後 Falck の蛍光法を行なって動脈外膜のノルアドレナリンの分布状態を観察し、またその蛍光の面積を写真から計測した。

得られた研究成績の主なもの、(1) 生体観察では高血圧発症後 SHR の全例に小・細小動脈の部分的な狭窄（発症初期では可逆性の狭窄）及び蛇行がみられ、典型的な場合はいわゆる念珠状を示した。(2) 伸展標本においては生体観察で得られた血管の形態がほとんどそのまま保持された。(3) 組織計測で最小径はほとんどすべての枝で SHR は対照に比し有意に小さく、その約64～85%であった。また平均径は大多数の枝で小さく、最大径は半数の枝で小であった。(4) 血管の平滑筋の収縮に関係するとされる ATPase は SHR の未発症期で半数例、発症初期及び発症後期で全例で活性の増強を示した。また血管壁の肥厚増殖、硬化性病変に関係するとされる AMPase は未発症期では対照と差がなく、発症初期では多くの例、

発症後期ではほとんど全例で活性の増強を示した。(5) Falck 法による小・細小動脈外膜のノルアドレナリンの顆粒状ないし雲状蛍光は SHR の未発症期、発症初期では有意に大きく、発症後期では対照との間に著しい差はなかった。

高血圧症における末梢動脈の形態学的変化についての従来の研究では生前のままの状態を組織標本に保持させて観察することは困難であった。今回用いた迅速凍結固定及び凍結置換による伸展標本では生体観察で得られたとほとんど同じ血管の形態が保たれたので、この伸展標本による組織計測成績は生体の状態に近いものを示すと考えられる。結果は末梢血管抵抗に最も関係すると思われる最小径で最も大きな差がみられ、SHR ではすでに未発症期から末梢動脈の狭窄があることが確かめられた。さらに Falck の蛍光法による血管壁のノルアドレナリンの証明法においてその面積が SHR ですでに未発症期から大きいことが確実となった。この事は、既に明らかにされている事実をもあわせ考えて、小・細小動脈への交感神経の刺激伝達が高められているものと理解される。すなわち SHR ではこの高められた交感神経の刺激伝達と小・細小動脈平滑筋の収縮力増強が、血管攣縮をひきおこし、これが SHR 高血圧の発症と維持に重要な役割をはたしているものと推定される。

論文審査の結果の要旨

著者は、高血圧症研究の最適のモデルとされる高血圧自然発症ラット（以下 SHR）の空腸動脈の vasarecta の4分枝について、高血圧の未発症期、発症初期、発症後期の3期にわたって詳細な形態学的研究を行なって、次の結果を得た。

(1) 動脈は4分枝とも未発症期よりは狭小で最小径は対照の約85～64%であり、発症期には蛇行を示す。また念珠状を呈するものがあるが、これらの変化は初期には可逆性である。

(2) 動脈壁の ATPase 活性は未発症期より増強を、そして AMPase 活性は発症期に増強を示す。

(3) 動脈外膜のノルアドレナリン蛍光は未発症期より明らかな増強を呈する。

著者はこれらの成績等をまとめて、SHR の末梢動脈には、高められた交感神経の刺激伝達、筋収縮力の増強などがあって、そのために小・細動脈の攣縮をひき起し、これが高血圧の発症および維持に関与しているものと推論した。この研究は高血圧症の発症機序の解明に重要な基礎資料を提供するものである。

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。