

衣川 英和 論文内容の要旨

主 論 文

Mild ischemia produces hippocampal neuronal death in stroke-prone spontaneously hypertensive rats

脳卒中易発症高血圧自然発症ラットはマイルドな虚血で
海馬神経細胞死が生じる

衣川 英和、山下 康子、丹羽 正美

Brain Research (in press) 2008

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：丹羽正美 教授)

緒 言

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) は、若年期より重篤な高血圧を発症し、脳卒中や多臓器性の高血圧性二次障害をもたらすモデル動物である。この SHRSP では、両側総頸動脈を一過性に結紮する 2 血管閉塞 (2-V0) だけで海馬 CA1 領域の錐体細胞に遅発性神経細胞死 (DND) を生じる。Wistar Kyoto ラット (WKY) を含めた正常血圧ラットでは椎骨動脈を永久閉塞した後に総頸動脈を一過性に結紮する 4 血管閉塞 (4-V0) で、はじめて DND を生じる。SHRSP の 2-V0 により DND の発症原因として、側副枝による総頸動脈結紮時の脳血流量の違いや、重篤な高血圧による脳血管内皮細胞障害などが考えられる。

本研究では、SHRSP の虚血性 DND 発症への脳血流再構築と高血圧の関与を明らかにする目的で、脳血流量測定実験と高血圧発症前期 4 週齢 SHRSP を用いた実験を行った。

対象と方法

11 週齢の SHRSP (/N_{gsk}) または WKY をペントバルビタール麻酔下に脳定位固定装置で固定し、プラスチックファイバー (PF) を海馬 CA1 領域に埋め込んだ。2-V0 群では 7 日後、その PF にレーザードップラー血流計のプローブをつないで脳血流量を測定した。ハロタン麻酔下に両側総頸動脈を 10 分間結紮し、その前後の脳血流量を継続的に測定した。4-V0 群では PF を埋め込んだ 6 日後に椎骨動脈を電気凝固法で閉塞し、その翌日脳血流量を測定しながら総頸動脈を結紮した。

結紮手術の 7 日後、ラットを 4% パラホルムアルデヒドで灌流固定し、厚さ 6 μ m のパラフィン切片を作成した。DND は海馬を含む切片をヘマトキシリン-エオジン染色をして判定した。

4 週齢の SHRSP (/N_{gsk}) についてもハロタン麻酔下に両側総頸動脈を 10 分間結紮し、7 日後に同様にして DND を組織学的に判定した。

結 果

① 脳血流量測定実験

SHRSP の総頸動脈を結紮すると脳血流量は結紮前の約 20%程度まで減少するが、その後少しずつ増えて 10 分間の平均が 36%を示す例、あるいは結紮開始 3 分後には半分以上まで回復して平均は 60%になる例もみられたが、いずれの動物でも 7 日後に DND を発症していた。SHRSP の 10 分間の結紮中の脳血流量の割合の平均値は $42.6 \pm 5.3\%$ であった。一方、WKY では結紮直後から脳血流量が著明に減少して 10 分間の平均値が結紮前の 24%にまで低下した例、あるいは結紮直後には減少しても、2 分以内にほとんど元の血流量に戻り、平均値は 93%を示す例もみられたが、いかなる血流の変化を示しても DND は発症しなかった。WKY の 10 分間の結紮中の脳血流量の平均値は $49.0 \pm 14.3\%$ であり、SHRSP と差はなかった。WKY に 4-V0 を負荷した場合は、結紮直後から約 12%程度にまで減少する例がほとんどで、10 分間の結紮中の脳血流量の割合の平均値は $13.7 \pm 4.4\%$ であった。

② 4 週齢 SHRSP を用いた 2-V0 実験

高血圧発症前期の 4 週齢の SHRSP に 2-V0 を負荷したところ、10 匹中 8 匹で DND が発症し、74%の発症率を示す高血圧期 12 週齢の場合と差はなかった。

考 察

今回の結果から、SHRSP に 2-V0 を負荷したときの海馬における脳血流量の割合の平均値は、WKY の場合と違いはなく、またその割合が高くても SHRSP では DND が発症する例がみられたことから、結紮中の脳血流量の特異的な低下が SHRSP で DND が発症する原因ではないことが明らかになった。WKY では 4-V0 により脳血流量が 13%程度にまで減少した時にはじめて DND が観察されることから、SHRSP は WKY に比べると、マイルドな脳虚血でも DND を発症することが示唆された。また、高血圧発症前期の 4 週齢 SHRSP でも DND がみられたことから、重篤な高血圧による血管障害が DND 発症の原因ではないことが示唆された。

これらのことから、SHRSP の海馬 CA1 領域の錐体細胞あるいはグリア細胞等それを取り巻く環境が、遺伝的に虚血に脆弱であることが考えられ、その原因を探ることがヒト脳血管性認知症の予防法や治療法につながることを期待できる。