

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP/Izm) の 脳循環代謝と予防栄養学研究

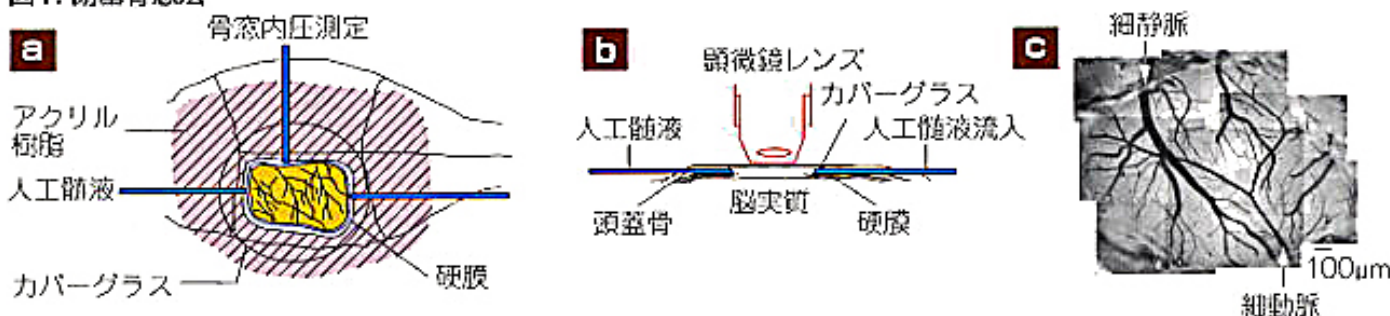
理化学研究所 脳科学総合研究センター 野口孝則

21世紀の超高齢化社会を迎えるにあたって、生活習慣病の予防とともに痴呆や脳神経疾患の機序の解明や予防を目指した研究が急務の課題である。脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP/Izm) は、遺伝的に高血圧を自然発症し、100%の確率で脳卒中を発症するモデル動物として世界中で使用されている。我々は、脳卒中の発症初期段階 (急性期脳梗塞) における脳循環動態および神経細胞死の機序を解明し、脳血管性神経障害を予防することを目的としてSHRSP/Izmを用いた研究を行ってきた。本稿ではこれまでに得られたSHRSP/Izmの脳循環動態の特徴を示すとともに、予防栄養学や脳科学の研究を中心としたSHRSP/Izmの有用性を記したい。

SHRSP/Izm脳血管における脳血栓のできやすさ

はじめに、SHRSP/Izmの循環動態を明らかにするために閉塞骨窓法を用いて脳軟膜上の微小血管の血管径と脳血流量を週齢をおって測定した (図1)。その結果、高血圧発症 (16週齢) 以降において、WKY/Izmと比較してSHRSP/Izmの脳軟膜上の細動脈の血管径が小さく脳血流量の低下が観察された。また、実験的脳血栓形成法を用いた脳軟膜上の血栓傾向測定の結果、若齢 (4週齢) ではWKY/Izmと有意差が見られなかったが、週齢をおって脳血栓形成傾向が有意に高値を示した (図2¹⁾)。このSHRSP/Izmにおける血栓傾向の上昇は一酸化窒素 (NO) の基質であるL-アルギニンの経口投与やストレス負荷のかからない自発的な運動により改善されることより、NOの関与が考えられた²⁾。また、実験的脳虚血時の血管径や血流量の減少が大きく、再灌流後の脳血流の回復がWKY/Izmと比較して減弱しており、脳梗塞急性期における血流回復の低下がその後の神経細胞障害の機序の一つであることが示唆された³⁾。

図1. 閉塞骨窓法

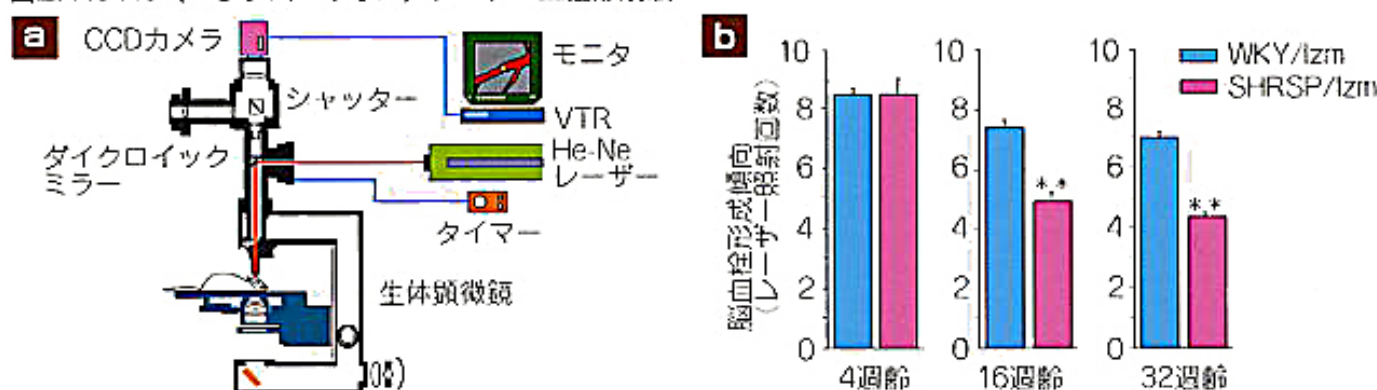


(a) 平面図：麻酔下でラット頭頂骨を直径5mm程度開け、硬膜を除去し軟膜上を走行する微小血管を露出する。アクリル樹脂とカバーガラスで閉塞させ、人工髄液を灌流することによって脳実質の突出を防ぎ生理的条件を整える。

(b) 側面図：顕微鏡下にて観察、実験を行う。

(c) 観察された雄性SHRSP/Izmの脳微小血管。細動脈、細静脈が観察可能である。

図2. He-Ne (ヘリウム・ネオン) レーザー血栓形成法



(a) 血栓形成装置：閉塞骨窓法作成後のラットを顕微鏡下に留置し、エバンスブルー (色素) を静脈内に注入する。モニターで確認できる血管 (細動脈や細静脈) 上にHe-Neレーザーをダイクロイックミラーを通して照射することにより、血管内の色素とレーザー光が反応し、微小血管内に壁在性の血栓が形成される。レーザー照射回数が少ないと血栓傾向が高いと判断できる。

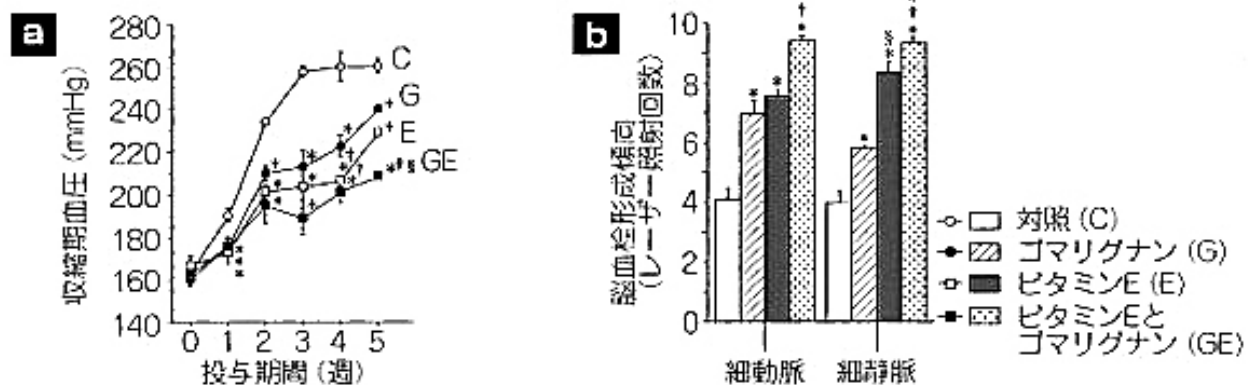
(b) SHRSP/Izm、WKY/Izmの細動脈血栓形成傾向 (レーザー照射回数)；週齢をおってSHRSP/Izmの脳血栓形成傾向が上昇した。 (** $p < 0.01$)

SHRSP/lzm脳循環を改善する栄養

次に我々は、SHRSP/lzmの脳内に発現するmRNA発現量を定量的RT-PCR法を用いて測定したところ、WKY/lzmと比較してSHRSP/lzmでは細胞内の還元維持にはたらくチオレドキシンのmRNA発現量が減少しており、生体内で産生される酸化ストレスに対する対応が不十分であることが考えられた。

これまでの研究結果から、脳循環の改善と酸化ストレスによる細胞障害を防ぐことが脳虚血再灌流後の神経細胞障害の抑制につながるということが考えられたため、強力な抗酸化力を有するセサミン（ゴマ油由来リグナン類の一種）とビタミンEを用いて脳卒中予防効果を検討した。SHRSP/lzmにセサミンおよびビタミンEを5週間投与したところ、飼育期間中の血圧の上昇を有意に抑制し、飼育期間後の脳循環動態（血管径、脳血流量）改善がみられ、レーザーによる実験的脳血栓が有意に減少した。また、ビタミンEによる脳血栓傾向低下や脳血流改善効果は、セサミンにより増強された（図3）。機序としては内皮型NO合成酵素が増加しており、循環動態の改善につながったと考えられた⁴⁾。また、同様な結果が、銀杏葉エキスの投与によっても確認され、抗酸化力を有する栄養成分により脳循環改善や脳血栓予防効果が得られることが明らかとなった⁵⁾。

図3. ビタミンEとゴマリグナンによる血圧上昇抑制および脳血栓形成抑制効果



(a) 血圧上昇抑制；雄性SHRSP/lzmへの5週間の投与期間を通じて、ゴマリグナンやビタミンEの血圧上昇抑制効果がみられた。

(b) 脳血栓形成傾向抑制；ゴマリグナンやビタミンEの投与によりSHRSP/lzm脳微小血管における血栓形成傾向が抑制された。（* $p < 0.05$ vs.対照, † $p < 0.05$ vs.ゴマリグナン, § $p < 0.05$ vs.ビタミンE）

SHRSP/lzm研究の有用性

私が申し上げるまでもなく、SHRSP/lzmは高血圧や脳卒中といった循環器疾患の機序の解明には欠かせないモデル動物であるとともに、現在進められている高血圧や脳卒中の原因遺伝子の探索においても大変有用な動物である。また、疾患原因遺伝子の解明がすすみ遺伝的にどの程度の確率で高血圧などの生活習慣病を罹患するとわかった場合には、食をはじめとした生活習慣の改善によって予防することが可能であるということもSHRSP/lzmの研究が教えてくれた。また、脳卒中を発症する以前のSHRSP/lzmは、脳循環障害モデルとして利用することで、未だ解明されていない部分の多い脳科学の分野への有用性が大きいのではないかと我々は注目している。脳血管性痴呆に限らず、アルツハイマー病、統合失調症などにも機能的脳循環不全がみられることは知られており、精神的、また、行動学的解析と脳循環動態の解析を統合することで脳機能解明へのヒントが得られるかもしれない。現在、遺伝子改変マウスの解析が主流になりつつあるが、自然発症で脳循環障害になる動物はSHRSP/lzmのみであり、そのことは大変興味深く、また、有用性も高い。

脳卒中ラットの脳を調べることで、脳循環と神経機能を結ぶ手がかりとなり、ヒトの脳機能の解明につながることを信じて研究を続けていきたい。

◆ 参考文献

- 1) Noguchi T, *et al.*, (1997) Haemostasis 27: 237-245.
- 2) Noguchi T, *et al.*, (1999) Clin Exp Pharmacol Physiol 26: 330-335.
- 3) Noguchi T, *et al.*, (2000) in; Frontiers of the Mechanisms of Memory and Dementia. Kato T editor, pp. 93-94.
- 4) Noguchi T, *et al.*, (2001) Hypertens Res 24: 735-742.
- 5) Sasaki Y, *et al.*, (2002) Clin Exp Pharmacol Physiol 29: 963-967.

SHR等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地
国際健康ビル2F TEL & FAX : 075-761-2371
E-mail: dmcr@kyoto.zaq.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 寛

〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号
TEL & FAX : 053-414-0626
E-mail: shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp