

Title	Cerebral Blood Flow During Inhibition of Brain Nitric Oxide Synthase Activity in Normal, Hypertensive, and Stroke Prone Rats
Author(s)	出田, 淳
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40271">https://hdl.handle.net/11094/40271</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	いづた まこと 出 田 淳
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 4 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 7 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Cerebral Blood Flow During Inhibition of Brain Nitric Oxide Synthase Activity in Normal, Hypertensive, and Stroke Prone Rats (正常血圧, 高血圧, 脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳内一酸化窒素合成酵素阻害による脳血流の変動についての検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 柳 原 武 彦 (副査) 教 授 早 川 徹 教 授 荻 原 俊 男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (目 的)

脳卒中易発症高血圧ラット (SHR-SP) における脳卒中易発症性の機序は、未だ明らかではない。一方、一酸化窒素 (NO) による血管緊張調節は、脳血管緊張調節に対して、重要な役割を果たしていると考えられている。著者らのグループは、SHR-SP の脳卒中易発症性の病因として、NO による血管緊張性調節障害の関与の可能性について、研究を進めた。そして、正常血圧ラット (WKY ラット), 高血圧ラット (SHR), SHR-SP にて全脳の NO 合成酵素 (NOS) 活性の比較検討を行い、各群間の NOS 活性に差がないことを確認した。今回、本研究において、SHR-SP の脳卒中の病因について、NOS 活性が他群と同じであったが、NO 産生減少や NO 消費の増大等により、NO による血管緊張性調節障害の可能性を考え、NOS 阻害による脳血流 (CBF) の変化について WKY ラット, SHR, SHR-SP にて比較検討を行った。

### (方法ならびに成績)

実験には、著者らのグループにて継代繁殖した生後 6 から 9 カ月の SHR-SP と、同月令の同環境にて飼育した WKY ラットと SHR を用いた。ペントバルビタール麻酔下に人工呼吸を行い、平均血圧 (MABP), 動脈血分析, 脳温度, マイクロスフェアを用いた CBF 測定を行った。基礎 MABP は、WKY ラット ( $101 \pm 2$  mmHg,  $n=38$ ), SHR-SP ( $185 \pm 3$ ,  $n=38$ ), SHR ( $169 \pm 3$ ,  $n=38$ ) で、高血圧群が WKY ラットに比して有意に ( $P < .05$ ) 高かった。基礎 CBF は、群間に差はなかったが、脳血管抵抗は、WKY ラット ( $1.23 \pm 0.06$  mmHg/ml/minute/100 g,  $n=27$ ) に比して SHR-SP ( $2.16 \pm 0.09$ ,  $n=27$ ), SHR ( $1.94 \pm 0.07$ ,  $n=27$ ) と高血圧群が有意に ( $P < .05$ ) 高かった。

各群において基礎 CBF 測定後、対照として生理食塩水、NOS 阻害剤として  $N^G$ -mono-methyl-L-arginine (L-NMMA) 5 mg/kg もしくは 20 mg/kg, あるいは  $N^{\omega}$ -nitro-L-arginine (L-NA) 20 mg/kg の静注投与による CBF の変化を測定した。脱血により NOS 阻害剤投与後の MABP 上昇を抑制した。CBF の変化が NO 依存の反応であることを確認するために、L-arginine を投与し、基礎 CBF への回復を観察し評価した。各群への L-NMMA 5 mg/kg の投与では、CBF の変化はみられなかった。L-NMMA 20 mg/kg の投与では、SHR と SHR-SP (各  $n=9$ ) の高血圧群におい

て CBF の有意な ( $P < .05$ ) 低下がみられた (SHR,  $85 \pm 6$  to  $67 \pm 6$ ; SHR-SP,  $87 \pm 7$  to  $69 \pm 5$  ml/min/100 g)。これらの CBF の低下は, L-arginine の投与により基礎 CBF に完全に回復した。一方, WKY ラットの L-NMMA 20 mg/kg の投与では, CBF の変化はみられなかった。各群 (各  $n=5$ ) への L-NA 20 mg/kg の投与では, 各群とも同様に CBF の有意な ( $P < .05$ ) 低下がみられた (WKY ラット,  $90 \pm 9$  to  $59 \pm 5$ ; SHR,  $96 \pm 9$  to  $45 \pm 6$ ; SHR-SP,  $99 \pm 7$  to  $60 \pm 4$  ml/min/100 g)。また, 別の実験系において L-NMMA, L-NA による NOS 阻害度の測定を行い, L-NA 20 mg/kg の投与において, 各群 (各  $n=5$ ) とも NOS が基礎値に対して約 80% 阻害されることを確認した。

(総括)

- 1) WKY ラット, SHR, SHR-SP の 3 群において, 基礎 NOS 活性に差はなかった。
- 2) L-NMMA 投与により SHR, SHR-SP の高血圧ラット群において有意な CBF の低下がみられた。L-NA 投与では, WKY ラット, SHR, SHR-SP の 3 群において, 有意な NOS 活性と CBF の低下がみられた。
- 3) SHR-SP における脳卒中傾向の病因としては, NOS 阻害剤による NOS 活性と CBF の低下が慢性高血圧下の SHR においても同様にみられることより, NO の基礎生成や NO 放出における変化が脳卒中の病因に寄与していないと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

慢性高血圧が, 脳卒中の病因の一因であることは, 明らかである。多くの研究者は, 一酸化窒素 (NO) の生合成や放出が, 脳血管緊張調節, 脳虚血による脳損傷において重要な役割を果たしていることを示唆している。

本研究では, 慢性高血圧における脳卒中発症の増加の一因として, NO の関与の可能性について, 正常血圧ラット (WKY ラット), 高血圧ラット (SHR), 脳卒中易発症高血圧ラット (SHR-SP) を用い比較検討を行った。方法として, NO 合成酵素 (NOS) 阻害による脳血流および脳血管抵抗の変化を測定し, 加えて NOS 阻害による脳内 NOS 活性の変化を脳組織にて検討を行った。その結果, 脳内 NOS 活性は 3 群にて同様であり, NOS 阻害剤の  $N^G$ -methyl-L-arginine (L-NMMA) 投与により, SHR と SHR-SP の高血圧群において脳血流の低下と脳血管抵抗の上昇を認めたが, SHR と SHR-SP の間には有意の差が認められなかった。

SHR-SP の脳卒中易発症の病因について NO の関与が示唆されてきているが, 本研究の結果では, 高血圧群の SHR と SHR-SP に差がなく, NO の基礎生成や NO 放出における変化が SHR-SP の脳卒中の直接の病因に寄与しないと結論した点で意義のある研究であり, 学位に値するものとする。