



Title	Stroke-prone spontaneously hypertensive rats as an animal model of various vascular complications
Author(s)	渚, 康貴
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44519
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	なぎさ 渚	やす 康	たか 貴
博士の専攻分野の名称	博士 (理学)		
学位記番号	第 17321 号		
学位授与年月日	平成 14 年 10 月 18 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	Stroke-prone spontaneously hypertensive rats as an animal model of various vascular complications. (種々の血管合併症病態モデルとしての脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット)		
論文審査委員	(主査) 教授 村上富士夫		
	(副査) 教授 藤田 一郎 教授 山本 亘彦		

論文内容の要旨

ヒトの疾患の病態生理を解明するための重要な戦略の一つはその病態モデル動物を作製することである。選択交配によって確立された脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット (SHRSP) は、高血圧遺伝子と脳血管の脆弱性を惹起させる遺伝子を持ち合わせていることが推測されている。本研究では、SHRSP を用いて、脳卒中治療薬の作用メカニズムを明らかにし、さらに新奇な糖尿病網膜症モデルを確立することを目的とした。第 1 章と第 2 章では脳卒中後遺症に焦点をあてた。第 1 章では、イデベノンと塩酸マニジピンの併用効果について、脳卒中発症した SHRSP を用いて神経学的症候と組織学的变化から評価した。その結果、両化合物の併用効果は、塩酸マニジピンの脳血管保護作用と、イデベノンの神経細胞のエネルギー代謝促進作用との相加的な作用によるものと考えられた。第 2 章では、中枢性 Ca^{2+} 拮抗薬である TDN-345 の神経細胞保護作用を脳卒中発症した SHRSP を用いて検討した。その結果、TDN-345 によって脳卒中再発作の回数が減少し、局所脳グルコース利用率の改善が脳卒中で障害を受けた領域で見られた。第 3 章では、糖尿病網膜症に焦点をあて、SHRSP の脳血管の脆弱性を利用して、新奇な動物モデル系を確立し、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるカンデサルタンシレキセチルの糖尿病網膜症に対する改善作用を評価した。ストレプトゾトシンで糖尿病を惹起させた SHRSP では、糖尿病網膜症の病因因子と考えられている血管内皮増殖因子 (VEGF) の網膜における mRNA の有意な発現亢進が認められ、糖尿病網膜症初期から見られる律動様小波の潜時の遅延が有意に認められた。これらの変化は高血圧ではなく高血糖に依存するものであった。カンデサルタンシレキセチルの投与により、網膜の VEGF mRNA の発現および律動様小波の潜時の遅延が改善した。一方、血漿中グルコース濃度には影響を及ぼさなかった。これらのことからカンデサルタンシレキセチルは糖尿病網膜症の進展を抑制する作用を有していると考えられ、さらに SHRSP が薬剤評価可能な新たな網膜血管障害モデルであることが明らかとなった。これらの成績から、SHRSP は、詳細な検討を加えることにより薬剤のメカニズムを明らかにできる、広く有用な血管障害 (高血圧、脳血管障害、腎障害そして糖尿病網膜症) のモデル動物であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

ヒトの疾患の病態整理を解明するための重要な戦略の一つはその病態モデル動物を作成することである。選択交配によって確立された脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット（SHRSP）は、高血圧遺伝子と脳血管の脆弱性を惹起させる遺伝子を持ち合わせていることが推測されている。本研究では、SHRSP を用いて、脳卒中治療薬の作用メカニズムを明らかにし、さらに新奇な糖尿病網膜症モデルを確立することを目的としておこなわれた。第 1 章では、イデベノンと塩酸マニジピンの併用効果について、脳卒中を発症した SHRSP を用いて神経学的症候と組織学的変化から評価した。その結果、両化合物の併用効果は、塩酸マニジピンの脳血管保護作用と、イデベノンの神経細胞のエネルギー代謝促進作用との相加的な作用によるものと考えられる証拠が得られた。第 2 章では、中枢性 Ca^{2+} 拮抗薬である TDN-345 の神経細胞保護作用を脳卒中発症した SHRSP を用いて検討した。その結果、TDN-345 によって脳卒中再発作の回数が減少し、局所脳グルコース利用率の改善を脳卒中で障害を受けた領域で見出した。第 3 章では、糖尿病網膜症に焦点をあて、SHRSP の脳血管の脆弱性を利用して、新奇な動物モデル系を確立し、アンジオテンシン「受容体拮抗薬であるカンデサルタンシレキセチルの糖尿病網膜症に対する改善作用を評価した。ストレプトゾトシンで糖尿病を惹起させた SHRSP では、糖尿病網膜症の病因子と考えられている血管内皮増殖因子（VEGF）の網膜における mRNA の有意な発現亢進が認められ、糖尿病網膜症初期から見られる律動様小波の潜時の遅延が有意に認められた。これらの変化は高血圧ではなく高血糖に依存するものであった。カンデサルタンシレキセチルの投与により、網膜の VEGF mRNA の発現および律動様小波の潜時の遅延が改善した。一方、血漿中グルコース濃度には影響を及ぼさなかった。これらのことからカンデサルタンシレキセチルは糖尿病網膜症の進展を抑制する作用を有していると考えられ、さらに SHRSP が薬剤評価可能な新たな網膜血管障害モデルであることが明らかとなった。

以上のように、本研究により、SHRSP は、詳細な検討を加えることにより薬剤のメカニズムを明らかにできる、広く有用な血管障害（高血圧、脳血管障害、腎障害そして糖尿病網膜症）のモデル動物であることが示された。したがって本論文は、博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。