

氏名・（本籍）	澤 村 五 茂（滋賀県）
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	医博第79号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学 位 論 文 題 目	脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットの心臓の細胞増殖に関する研究

審 査 委 員	主査 教授	服 部 隆 則
	副査 教授	木之下 正 彦
	副査 教授	挾 間 章 忠

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

心臓の線維化は高血圧性心病変として特徴的な変化であるが、その発生機序はまだ明らかでない。そこで、高血圧性の心臓における線維化の成立機序究明のための情報を得ようとして今回の実験を行なった。

〔方 法〕

実験動物として、8週、18週、25週の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）および対照の正常圧 Wistar ラット／Kyoto（WKY）を使用した。ラットに thymidine の誘導体である 5-bromo-2'-deoxyuridine（BrdU）を投与し、BrdU の証明には、免疫組織化学的に streptavidin-biotin-peroxidase complex 反応を行ない、心臓における細胞増殖を検索した。特に線維芽細胞および血管内皮細胞の標識に注目した。また、各週齢の SHRSP と WKY の各部位での BrdU の標識率を、右室壁、左室壁、および心室中隔の各々について測定し、さらに左室壁の心外膜側、中央部、および心内膜側の各々についても測定を行なった。一方 SHRSP と WKY の心臓について、膠原線維の特殊染色を行ない、線維化についての経時的な変化を観察し、さらに血管周囲と心筋間の線維化について画像解析装置を用いて測定した。両実験の結果を比較検討した。

〔結 果〕

SHRSP の心臓においては、血管周囲の線維化、心筋間の線維化、および巣状の線維化が観察された。8週において、BrdU により標識された細胞はすべての心臓構成細胞であり、標識率は

SHRSP、WKY とともに比較的大きくなっており、両動物間に標識率の有意差はなかった。しかし、標識された血管内皮細胞と小動脈周囲の線維芽細胞は SHRSP の方が WKY より多かった。SHRSP の小動脈周囲にはすでに線維化の所見があった。細動脈周囲では線維芽細胞の標識は両動物ともに少なかった。また、心筋間の標識線維芽細胞は、SHRSP と WKY の間に差はなく、心筋間の線維化は両動物ともに少なかった。

18週と25週では、血管の内皮細胞および中膜平滑筋細胞、また血管周囲および心筋間の線維芽細胞などが標識されていた。標識率は WKY では8週に比して減少しており、SHRSP の標識率は WKY より大きかった。特に標識された内皮細胞と血管周囲および心筋間の線維芽細胞は、SHRSP の方が WKY より多かった。SHRSP の血管周囲および心筋間の線維化は WKY よりも著明であった。また、全般に標識された線維芽細胞の存在する部位は、血管周囲および心筋間の線維化の増加した部位によく一致した。

右室壁、左室壁、および心室中隔の間における標識率には、各週齢の SHRSP と WKY において、それぞれ有意差は存在しなかった。また線維化の程度も差は見られなかった。また左室壁を心外膜側、中央部、および心内膜側に分けて測定した結果では、心内膜側の方が心外膜側に比して標識率は高い傾向を示し、線維化の程度も心内膜側の方が心外膜側に比して高い傾向を示した。

また、18週と25週の SHRSP において、心筋の肉芽様に変化した部分に、多くの標識細胞が存在し、巣状の線維化の所見と対応していた。

〔考 察〕

18週と25週において、SHRSP は WKY に比して、細胞の標識率は大きくなっており、高血圧により増殖性変化が生じていることを示している。この結果は線維化の測定結果に対応しており、標識された線維芽細胞と線維化の部位の一致から、心臓の線維化が線維芽細胞の増殖を介して行なわれることが明らかになった。各週齢において、標識された血管内皮細胞は SHRSP の方が WKY よりも多かった。これは高血圧により血管内皮が傷害され、再生されるため細胞回転が促進されたものと考えられる。また各週齢において、標識された血管周囲の線維芽細胞は、SHRSP の方が WKY よりも多かった。これら内皮細胞の傷害の間接的所見、および線維芽細胞の増殖が血管周囲より起こるという事実より、SHRSP において内皮細胞が傷害を受けて血管壁の透過性が亢進し、何らかの増殖因子が漏出して線維芽細胞の増殖を引き起こし、血管周囲の線維化をもたらすと考えた。また、心筋間の線維化は、血管周囲の線維化よりも遅れて出現しており、しかも微小血管の周囲から進展している様子が観察され、小動脈周囲の線維化と同様の機序の関与が考えられた。巣状の線維化は、細動脈が狭窄や閉塞を来して心筋が傷害を受け、その結果として生じたものと思われる。8週において、標識率は SHRSP、WKY とともに比較的大きくなっており、これは成長によるものと考えられた。

〔結 論〕

BrdUを用いる免疫組織化学的方法によって、標識された線維芽細胞の存在する部位は、血管周囲および心筋間の線維化の増加した部位によく一致した。また、いずれの週齢においても、標識された内皮細胞と血管周囲の線維芽細胞は、SHRSPの方がWKYより多かった。内皮細胞の標識は、高血圧による傷害に対する再生の反応とみなすことが出来るので、SHRSPでは、血管の透過性が内皮細胞の傷害によって亢進し、漏出した増殖因子が、線維芽細胞の増殖を引き起こし、心臓の線維化をもたらすと考えた。

学位論文審査の結果の要旨

心臓の線維化は高血圧心病変の特徴の一つであるが、その発生機序は依然として明かでない。著者は以前に、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）の心臓の線維化を組織学的および組織計測学的に検索し、高血圧にもとづく血管周囲および心筋間の線維化は、血管透過性の亢進にもとづき、何らかの増殖因子の漏出が起こり、その結果として線維芽細胞が増殖することによって引き起こされる可能性を示した。

本研究は、その仮説をより確かなものとするため行われたものである。SHRSPおよび対照正常圧ラットの心臓の細胞増殖を5-bromo-2'-deoxyuridineを用いる免疫組織化学的に検索し、1) 成熟SHRSPでは対照に比べ、有意に標識細胞が多く、血管以外では、標識細胞のほとんどすべてが血管周囲および心筋間の線維芽細胞であり、その分布は線維化の局在と一致することを見いだした。また、2) 血管では、SHRSPにおいて中膜の筋細胞のほか、ことに内皮細胞が多く標識されていることを見いだしている。内皮細胞の増殖は、高血圧による内皮細胞の傷害に対する再生反応とみなすことが可能であり、心臓の線維化が血管周囲から始まっている所見と併せ考え、高血圧により内皮細胞が傷害され、血管透過性が亢進し、血液由来の増殖因子が線維芽細胞を刺激し、線維化がもたらされると考えている。しかしながら、心筋間に認められる巣状の線維化については、ここに肉芽様の組織が形成されていることから、血管病変にもとづく局所性循環障害による心筋の傷害の結果と考えている。

本研究は、血管透過性の観点から高血圧における心臓の線維化の発生機序に関する新しい仮説を提唱し、その根拠となる所見を提供するものであり、医学博士の授与に値するものと認める。