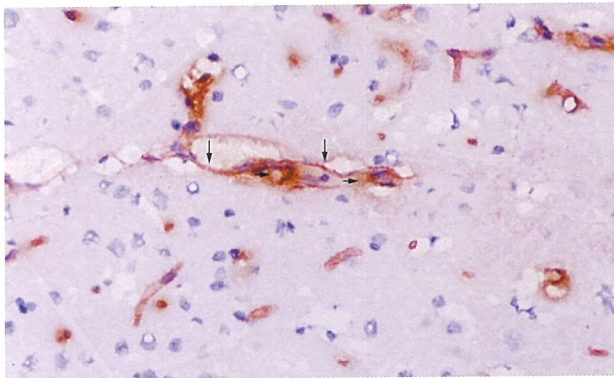


# SHRSPを用いた血液-脳関門の機能障害に関する研究

近畿大学医学部病理学教室 伊藤浩行

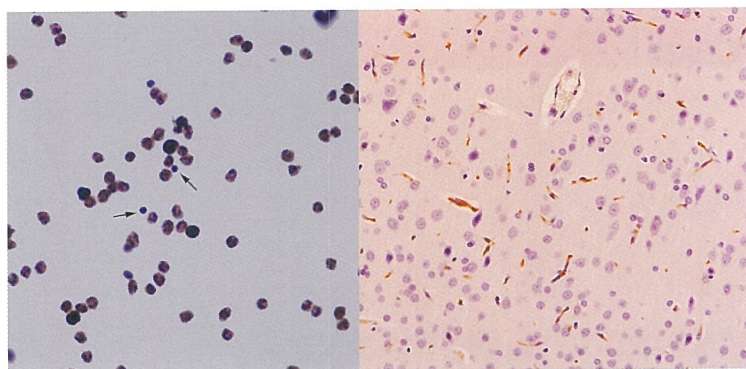
中枢神経は血液-脳関門 (blood-brain barrier, BBB) により血管に由来する様々な傷害刺激から守られているが、一旦その破綻が生じると透過性の亢進により脳浮腫が生じる。脳浮腫はしばしば致命的となるばかりでなく、近年の高齢化社会で急増している血管性痴呆の原因としても重要な病態である。従って、BBBの機能異常の発生機序を解明することは、脳浮腫の予防・治療にとって極めて重要な課題であるが、このような研究を人体を用いて行うことには多くの制約があり、適当なモデル動物が求められる。いくつかの実験動物の中で、SHRSPは何ら人為的な処置を要することなく自然に重症の高血圧を



↓ red : Aquaporin 4      → brown : ICAM-1  
 図1 大脳皮質微小血管におけるAquaporin 4とICAM-1の発現 (免疫染色)

発症し、且つそのほとんどが脳浮腫を生じるもので、脳微小血管傷害の研究には最も適したモデル動物である。我々は、この得難いモデルを用いてBBBの機能異常に関する研究を行ってきた。ここではその一部を紹介する。大脳皮質微小血管における透過性には内皮細胞間および内皮細胞内を介するものが存在し、それぞれにいわゆるBBBが存在する。我々は特に内皮細胞によるactive transportに注目しその機能蛋白として内皮細胞の接着因子 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) や糖輸送に関するglucose transporter-1 (GLUT-1)、およびグリア細胞の足突起に存在するwater channel protein (aquaporin 4)などの関与を検討している。図1は微小血管におけるICAM-1とAquaporin 4の免疫二重染色で前者は血管の内側に、後者は血管を取り巻くように存在していることを示している。これらの分子の発現が脳浮腫の発生にどのように関与しているかを明らかにするために、SHRSPとWKYにおける発現を経時的に検索した。

免疫組織学的に ICAM-1, GLUT-1およびfibrinogenの発現を経時的に検索すると高血圧発症前には正常血圧ラット (WKY) との間に発現の相違は認められないが、高血圧の進展とともにICAM-1の発現亢進、GLUT-1の低下、fibrinogen漏出の亢進が認められた。(非提示) 従って、内皮細胞における接着能の亢進とBBBの機能には密接な関係があることが推測される。事実図2に見られるようにSHRSPでは好中球の接着分子Mac-1および内皮細胞の接着分子ICAM-1の発現はWKYに比べ明らかに亢進している。また、この時誘導型NO合成酵素 (iNOS) の発現亢進が認められている (非提示)。すなわち、重症の



—好中球—      —大脳皮質—  
 ↓リンパ球 (AT1 receptor陰性)      (血管内皮に陽性)

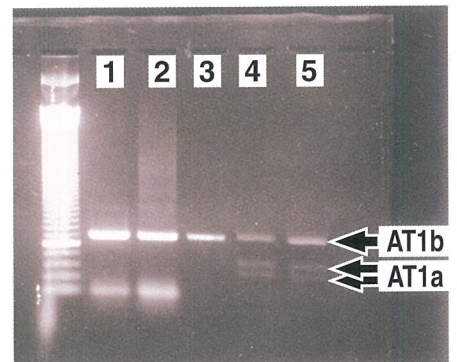


図3 好中球と内皮細胞におけるAT1 receptorの発現 (左図 免疫染色) と (右図 RT-PCR) 1: 内皮細胞mRNA 2: 好中球mRNA 3: cDNA 4: 内皮細胞cDNA 5: 好中球cDNA



高血圧状態では好中球、内皮細胞ともに接着の亢進が見られ、iNOS由来のNOラジカルがBBBの透過性に大きく影響していることが推測された。これらの分子の発現はいずれもangiotensin II type 1 (AT1) receptor阻害剤 (TCV-116) で抑制されることから、angiotensin II が重要な役割を演じていることが明らかとなった。我々は、図3に示すように、SHRSPでは内皮細胞と共に好中球にもAT1 receptor が存在することを初めて明らかにした。

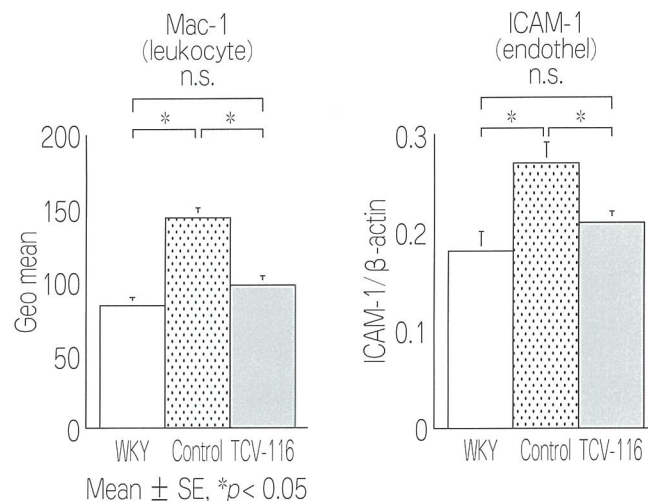


図2 好中球と内皮細胞における接着分子の発現 (ControlはSHRSP, TCV-116はAT1-R阻害剤)

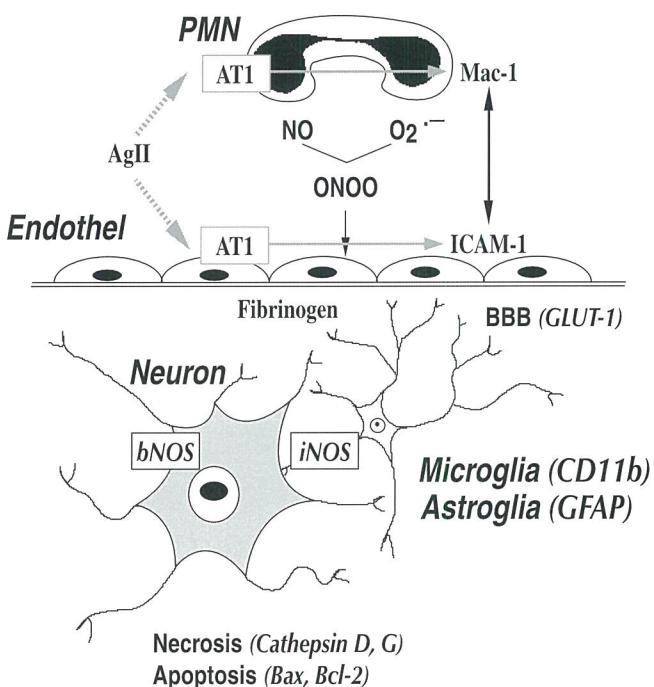


図4 血液-脳関門機能障害のシエーマ

これらの一連の研究において、高血圧性脳微小血管障害は好中球・内皮細胞の接着亢進とそれに基づくNOおよびその関連ラジカルによって惹き起こされること、この反応にはangiotensin IIがAT1 receptorを介してmediatorとして重要な働きをしていることが明らかにされた(図4)。同様の研究は、虚血-再灌流モデルにおいてもなされているが、その病態はヒトの血管性脳浮腫とは明らかに異なっている。SHRSPは脳血管障害を自然に発症する唯一のモデル動物であり、今後病態の解明のみならず、治療法の開発や神経再生への応用など、神経科学の進歩・発展に大きく貢献するものと考えられる。

◆参考文献

- 1) K. Takemori, *et al.*, (2000) *Acta Neurochir* 76:335-338.
- 2) K. Takemori, *et al.*, (2000) *Am J Hypertens* 13:1233-1241.
- 3) H. Ito, *et al.*, (2001) *J Hypertens* 19:591-597.

編者注：本研究に使用されているSHRSPとWKYは、岡本耕造先生が近畿大学で最後まで飼育されていた系で/izmではありません。念のため申し添えます。

SHR等疾患モデル共同研究会からのお知らせ

このたび、本研究会が取り扱う疾患モデルラットのラボラトリーコードを「izm」と「Dmcr」として国際登録いたしました。したがって、従来のSHR/NDmc-cpについては、今後SHR/NDmcr-cpと変更しますのでご承知おき下さい。

**SHR** 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:dmcra@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