



Quantification of distension in rat cerebral perforating arteries

森下, 暁二

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2007-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4044

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004044>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 5 0 】

氏 名・（本 籍） 森下 暁二 （ 兵庫県 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博い第1848号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成19年3月25日

【 学位論文題目 】

Quantification of distension in rat cerebral perforating arteries
（ラット脳の穿通枝における拡張性の定量化）

審 査 委 員

主 査 教 授 杉村 和朗

教 授 寺島 俊雄

教 授 丹生 健一

【緒言】

今回、我々はSpring-8の高輝度X線を利用したラットの脳血管撮影を施行した。脳における主要血管から分枝するPerforating arteryは、脳表の動脈よりも重要である。過去の報告では、動物実験における脳血管の評価方法はMRAあるいは超音波であった。今回の研究では、Spring-8を利用することで、ラットの微小脳血管撮影を行い、Perforating arteryの描出が可能となった。

またこの研究において、ラットにstroke-prone spontaneously hypertensive rats(SHR-SP)も使用した。脳血管撮影では4本の主幹動脈とそこから分枝するPerforating arteryを解析した。さらに高炭酸ガスに対する血管の反応を解析し、慢性的な高血圧下でのPerforating arteryの変化も描出した。これらをもとに、過去には得られなかった深部脳血管の動態に関する研究を施行した。

【方法】

ラットモデルとしては、体重450g~600g、生後6ヶ月のWistar-Kyoto rat(WKY)およびSHRを用いた。Pentobarbital sodiumによる麻酔下に、両側の大腿動脈にカテーテル(PE-50)を留置した。1本の動脈では平均血圧を測定し、残りの1本では動脈血液ガス分析を施行した。またラットの頸部を縦切開し、総頸動脈分岐部を露出したうえで、外頸動脈遠位部からPE-50を挿入した。ラットはビームラインに垂直になるようにフレームに固定した。フレームには頭部の撮影が可能となるように、3×4cmの窓が開いていた。さらにラットは気管切開による呼吸管理を行い、体温が36~37℃に維持するようにホットパックを用いてコントロールした。人工呼吸器の呼吸回数は1分間に60~70回とした。外頸動脈に留置したPE-50はインジェクターと接続し、0.5秒間に造影剤を0.2cc注入した。その際に総頸動脈を一時的にクリップすることで内頸動脈撮影を行った。

次に、高炭酸ガスを負荷した条件下に、ラットの脳血管の変化を解析した。ラットはWKY(n=9)を用いた。ここで6分間かけて12~15%の炭酸ガスを空気に混在し、ラットに吸入させた。ここで脳血管撮影を吸入後3,6,15,30分にて施行した。

さらに、全身の低血圧に対する脳血管の変化を確認する目的で、WKY(n=9)、SHR-SP(n=7)を用いて解析した。平均体血圧をモニターしつつ、瀉血を行い低血圧とした。体血圧を80~100, 60~80, 40~60, 40以下(mmHg)とした条件下に30~40分の間、3~4回の血管撮影が行った。

画像は1秒間で30画像であり、撮影後に主幹動脈(Internal cerebral artery: ICA, anterior cerebral artery: ACA, middle cerebral artery: MCA, posterior cerebral artery: PCA)、穿通枝(Perforating artery)、Pterygopalatine artery (PPA)の血管径につき解析を行った。

【結果】

ICA, MCAの穿通枝は、ICA分岐部の1mm以内から発生していた。Perforating arteryは最大径の血管に注目したが、ほとんどはMCAから分枝していた。

高炭酸ガス負荷における脳血管撮影にて、Perforating arteryの拡張は15分後に認められた(134.7%)。しかし主幹動脈では、その反応は負荷後の早期に認められ、ICA, ACA, MCAは3分後、PCAは6分後であった。PPAの血管径は影響を受けなかった(figure 1)。

全身の低血圧に対する反応に関しては、WKYでは40~59mmHgの血圧にてPerforating arteryの拡張を認めたが、SHRでは変化を認めなかった。さらにWKYのPerforating arteryはSHRと異なり、40~79mmHgの血圧で最大径となった。また主幹動脈は、Perforating arteryとは異なり収縮する傾向にあった(figure 2)。

【考察】

主幹動脈から分枝するPerforating arteryは、基底核を栄養している。このPerforating arteryは脳表の軟膜動脈よりも重要である。Perforating arteryは、脳梗塞、高血圧性脳内出血や、ロイコアライオーシスなどで知られる白質病変に関与しており、血管炎は動脈硬化で認識される。

今回の研究では、主幹動脈と同様にPerforating arteryは、高炭酸ガスにより拡張した。血管の拡張した時間の差異は、血管周囲のH⁺イオンの影響および、近位と遠位の血管の違いが関与したと思われる。したがって血管のtoneをより多く含む主幹動脈は早期に反応し、遅れてPCA、Perforating arteryが反応した結果であると思われた。

またSHRのPerforating arteryは、正常血圧下ですでに拡張している。その結果、低血圧下ではWKYで認められた拡張性が消失していた。過去の報告と同様、SHRの主幹動脈の血管径は、WKYと比較して著明に細かった。これは、慢性的な高血圧下では、基底核における脳血流(cerebral blood flow: CBF)の自動調節能が障害されていることを示唆する。理由としてSHRでは、小血管のhypertrophyまたはremodelingが関与していると思われる。通常の脳血管では、CBFを維持する目的で、全身の低灌流圧に反応する。この反応は主に、主幹動脈よりも脳表に存在する軟膜動脈の血管抵抗で調節される。しかし深部血管での反応はこれまでほとんど知られていない。今回、主幹動脈の血管径は変化を認めず、一部は低血圧下で収縮した。低血圧下では全身の体血圧を維持するために、交感神経の刺激が活性化され、末梢血管での血管収縮がおこる。全身血管の一部であるPPAは低血圧下にて収縮した。交感神経支配は、頭蓋内の主幹動脈においても認められるが、同様にPPAも交感神経に支配されている。全身の低血圧の影響による、頭蓋内の主幹動脈の変化は、これま

でほとんど報告されていない。今回、SHRにおけるPCAおよびMCAは、40~79mmHgの血圧下で著明に収縮した。これは、WKYと異なりSHRでは交感神経支配を介する、脳血管のコントロールが行われていると思われた。

【結論】

我々は、シンクロトロン放射光を利用した脳血管撮影にてラット脳のPerforating arteryを撮影することに成功した。正常血圧のラットでは、高炭酸ガス吸入後3~15分間にPerforating arteryが拡張した。一方、主幹動脈では高炭酸ガス吸入後3~6分で拡張が認められた。全身の低血圧下では、Perforating arteryは158%まで拡張するが、主幹動脈では収縮した。これに対して高血圧モデルのラットでは全身の低血圧下にてPerforating arteryの拡張を認めなかった。これは慢性的な高血圧が自動調節能の障害を招いた結果であると思われた。

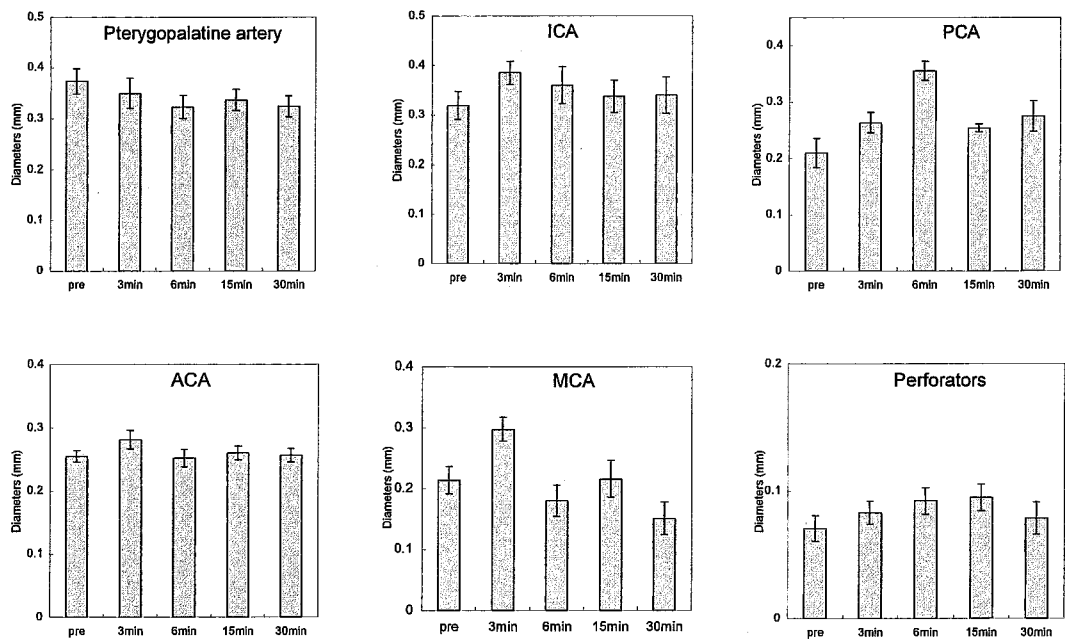


figure 1:二酸化炭素吸入後の主幹動脈、穿通枝における血管径の変化

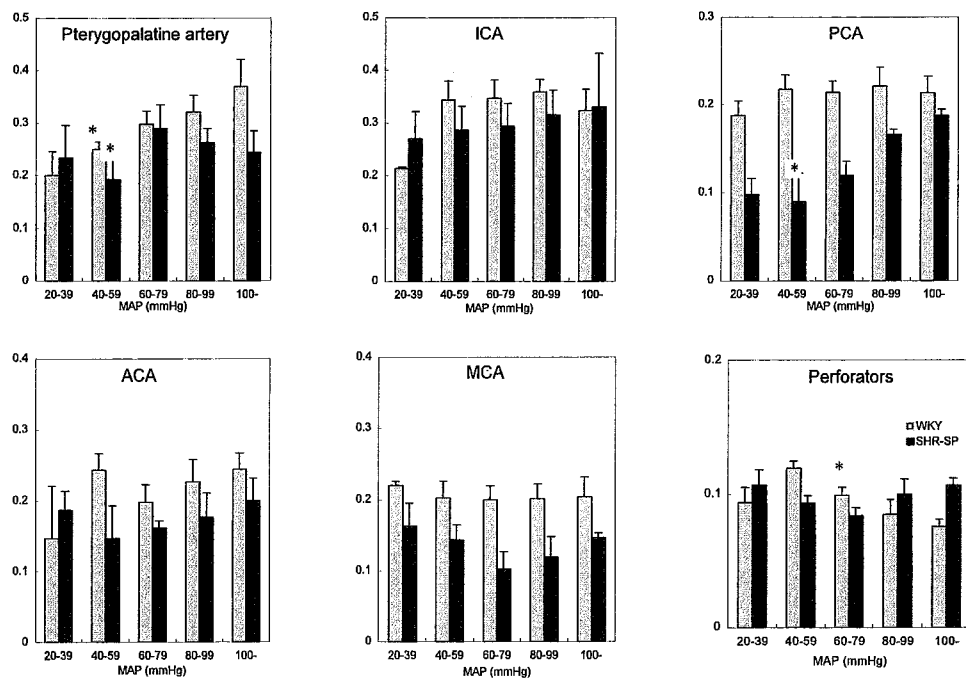


figure 2: 低血圧下におけるWKYおよびSHRの血管径の変化

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1850号	氏 名	森下 暁二
論文題目 Title of Dissertation	Quantification of distention in rat cerebral perforating arteries ラット脳の穿通枝における拡張性の定量化		
審査委員 Examiner	主 査 杉村和朗 Chief Examiner 副 査 丹生 謙一 Vice-examiner 副 査 寺 島 俊 雄 Vice-examiner		
審査終了日	平成 19年 月 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

今回、我々はSpring-8の高輝度X線を利用したラットの脳血管撮影を施行した。過去の報告では、動物実験における脳血管の評価方法はMRAや超音波であったが、今回はラットの微小脳血管撮影を行い、Perforating arteryの描出が可能となった。脳血管撮影では4本の主幹動脈と分枝するPerforating arteryを解析した。さらに高炭酸ガスに対する血管の反応を解析し、慢性的な高血圧下でのPerforating arteryの変化も描出した。これらをもとに深部脳血管の動態に関する研究を施行した。

ラットモデルには、生後6ヶ月のWistar-Kyoto rat(WKY)およびstroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR)を用いた。頸部を縦切開し、総頸動脈分岐部を露出し、外頸動脈遠位部からカテーテルを挿入した。ラットは気管切開による呼吸管理を行い、体温が36~37℃に維持した。留置したカテーテルはインジェクターと接続し、0.5秒間に造影剤を0.2cc注入した。

最初に高炭酸ガスを負荷した条件下に脳血管の変化を解析した。ラットはWKY(n=9)を用いた。6分間かけて12~15%の炭酸ガスをラットに吸入し、脳血管撮影を吸入後3,6,15,30分にて施行した。続いて低血圧下の脳血管の変化を確認する目的で、WKY(n=9)、SHR-SP(n=7)を用いて解析した。平均血圧をモニターし、瀉血にて低血圧とした。血圧を80~100, 60~80, 40~60, 40以下(mmHg)とした条件下に血管撮影を行った。撮影後に主幹動脈(Internal cerebral artery: ICA, anterior cerebral artery: ACA, middle cerebral artery: MCA, posterior cerebral artery: PCA)、穿通枝(Perforating artery)、Pterygopalatine artery (PPA)の血管径につき解析を行った。

1. Perforating arteryは、ICA分岐部の1mm以内から発生する最大径の血管に注目したが、ほとんどMCAから分枝していた。
2. 高炭酸ガス負荷における脳血管撮影では、Perforating arteryの拡張は15分後に認められた(134.7%)。しかし主幹動脈の反応は負荷後早期に認められ、ICA, ACA, MCAは3分後、PCAは6分後であった。PPAの血管径は影響を受けなかった。
3. 全身の低血圧に対する反応だが、WKYでは40~59mmHgの血圧にてPerforating arteryの拡張

張を認めたが、SHRでは変化を認めなかった。またWKYのPerforating arteryはSHRと異なり、40~79mmHgの血圧で最大径となった。主幹動脈はPerforating arteryとは異なり収縮する傾向にあった。

今回、主幹動脈と同様にPerforating arteryは高炭酸ガスにて拡張した。血管の拡張した時間の差異は、血管周囲のH⁺イオンおよび近位と遠位の血管の相違が関与したと思われ、主幹動脈よりも遅れてPerforating arteryが反応した。またSHRのPerforating arteryは正常血圧下ですでに拡張しており、WKYで認められた拡張性が消失していた。SHRの主幹動脈はWKYよりも著明に細かった。これは慢性的な高血圧では、基底核における脳血流(cerebral blood flow: CBF)の自動調節能が障害されていることを示唆する。通常の脳血管は、CBFを維持する目的で全身の低灌流圧に反応するが、深部血管での反応はほとんど知られていない。低血圧下では全身の血圧を維持する目的で交感神経系が活性化し、末梢血管の収縮がおこる。交感神経支配は、頭蓋内主幹動脈にも認められるが、同様にPPAも交感神経支配がされる。今回、SHRにおけるPCAおよびMCAは、低血圧下で著明に収縮した。これはWKYと異なりSHRでは交感神経系を介する脳血管のコントロールが行われていると思われた。

本研究では、randomized かつ prospective な研究により、従来明らかにされていなかったラットにおける微小脳血管撮影にて主幹動脈と Perforating artery の反応の違いについて重要な知見が得られた。今後、脳血管障害の治療において考慮されるべき問題点を明らかにした、臨床的意義の高い業績であると考ええる。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。