脳卒中易発症ラットの脳卒中発症における プロスタグランジンの役割

家森 幸男* 奈良 安雄* 木原 正博* 堀江 良一*

Role of prostaglandins in the development of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)—preliminary report

Yukio YAMORI*, Yasuo NARA*, Masahiro KIHARA* and Ryoichi HORIE*

Key words : stroke-prone SHR, stroke-resistant SHR,
6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$, thromboxane B_2

Plasma levels of 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto $PGF_{1\alpha}$) and thromboxane B_2 (TXB_2) derivatives of prostacyclin (PGI_2) and thromboxane A_2 , respectively, were measured in female stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP), stroke-resistant SHR (SHRSR) and Wistar-Kyoto rats (WKY) of various ages. Gas chromatograph-mass spectrometer was used for the analysis.

The 6-keto $PGF_{1\alpha}$ level was decreased in female SHRSP before the occurrence of stroke, however, the levels reverted to prestroke values following the stroke. The TXB_2 levels were found to be increased only in the female SHRSP with stroke. Thus, the possibility that PGI_2 may play an important pathophysiological role in the SHRSP strain in which the occurrence of stroke is spontaneous warrants further investigation.

緒 言

脳卒中易発症ラット (SHRSP) は重症高血圧症を自然に発症し、死因の90%以上が脳卒中であるので、ヒトの脳卒中に対する良いモデル動物である¹⁾²⁾。とくに、雌性の場合は大部分が脳血栓症を多発し、血栓性脳梗塞で死亡する。

最近、血栓形成に関与する因子としてプロス

タサイクリン (PGI_2) やトロンボキサン (TX) がとくに注目されている。前者は血小板の凝集阻害や血管の弛緩作用を有しているが、後者は反対に血小板の凝集促進や血管の収縮作用を有している³⁾。しかし、 PGI_2 や TX が実際生体内でどのような機能をしているかについては不明な点が多い。本報告では血栓性脳卒中発症の成因として、 PGI_2 や TX が関与しているか否

* 島根医科大学第二病理〔〒693 島根県出雲市塩治町89-1〕, Department of Pathology, Shimane Medical University, Izumo, Japan.

Fig. 1 Plasma level of 6-keto PGF_{1α} in female rats

かを明らかにする目的で SHRSP を用いて、血中の 6-ケトプロスタグランジン F_{1α} (6-keto PGF_{1α}, PGI₂ の代謝産物) および TXB₂ (TX の代謝産物) 量を測定した。

I. 方 法

実験動物は雌性の 4 および 14 か月齢の正常血圧ラット (WKY), 脳卒中難発症ラット (SHRSR) および SHRSP をそれぞれ 4~6 匹用いた。脳卒中発症の有無は採血後解剖して調べた。血液は動物をネブタール (40mg/kg i.p.) 麻酔した後下大静脈から採取した。抗凝固剤としては 10% クエン酸ナトリウム (100:3, v/v) を用いた。血漿は 4℃, 2,500rpm, 10 分間遠心により分離した。6-keto PGF_{1α} および TXB₂ は血漿からエーテルで抽出した後、オキシム化およびトリメチルシリル化を行ない、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (JEOL-D300 型) で測定した⁴⁾。標準物質はプロスタグランジン E₁ (m/e, 600) を用いた。

II. 結 果

図 1 は血漿中の 6-keto PGF_{1α} 量を示している。6-keto PGF_{1α} は脳卒中発症前に有意に低下するが、脳卒中発症後再び増加する。6-keto PGF_{1α} 量は 4 か月齢の WKY と SHRSP との

Fig. 2 Plasma level of TXB₂ in female rats

間に著しい差異が認められないが、SHRSR において増加傾向が認められる。WKY において、6-keto PGF_{1α} は加齢によって著しく増加している。

図 2 は血漿中の TXB₂ 量を示している。TXB₂ は脳卒中発症後に著しく増加している。しかし、それ以外では WKY, SHRSR および SHRSP の間に TXB₂ 量の著しい変動は認められない。

III. 考 察

SHRSP の脳卒中発症機序は次のごとく考えられている。最初、末梢血管抵抗の増大によって血圧が上昇する。そして、血圧が 200mmHg 以上になると脳の血流量が著しく減少し、脳細胞が低酸素状態にさらされる。低酸素状態が長く続くと、脳の細動脈は血漿成分の透過性亢進を伴って壊死に陥いる。壊死部分が破れて出血すると脳出血となり、血栓が壊死部分に形成されて血管を閉塞すると脳梗塞となる。本実験で用いた雌性の SHRSP は後者の過程をたどって、ほぼ全例が血栓症で死亡する。

生体内では血小板凝集能の促進や抑制を微妙に調節されているが、かかる脳動脈壊死による脳血栓症の発症がどのようなバランスの破綻によるか不明であった。しかし、今回の実験によ

って、上記血栓症の発症には PGI_2 が重要な役割をしていることを示唆する結果が得られた。Pace-Asciak 等や Okuma 等は SHR の大動脈における PGI_2 様物質の生成能が WKY にくらべ高いことを報告しており、 PGI_2 の生成能亢進が高血圧発症と何らかの関連を有することを推察している⁵⁾⁶⁾。本実験において、血漿中の PGI_2 の代謝産物である 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ は脳卒中発症前に著しく減少するが、その他の時点（たとえば、血圧の上昇期や脳卒中発症後）において 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 量の著しい変動は見られない。Gaudet 等は gerbil を用いた実験で脳内の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ や TXB_2 量が一定時間脳血流を閉塞した後再疎通することによって著しく変動することを報告している⁷⁾。また、Abdel-Halim 等は脳内の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の大部分が脳実質よりも血管に極在していることを報告している⁸⁾。故に、血漿中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 量は決して大動脈からの生成に帰因するのみではなく、むしろ他の器官（たとえば、脳内の小血管等）に由来することが推察される。血漿中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ や TXB_2 量が脳卒中発症後に著しく増加している。これは脳卒中に伴う生体の二次的反応であると思われる。以上の事柄より、脳卒中発症前の SHRSP における血漿中 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 量の低下は脳内微小血管の閉塞および再疎通を反映している可能性がある。また、血漿中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 量を測定することはヒトにおいても脳卒中や脳血管障害の予知法の一つとして有用となる可能性も考えられる。

結 論

6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の血中レベルは血栓症の発症期の雌 SHRSP においてのみ有意に減少し、脳卒中発症後は SHRSR のレベルまで復していた。一方、 TXB_2 の血中レベルは脳卒中発症後の SHRSP のみで著しく増加していた。かかる知見は PGI_2 の減少が脳血栓症発症に関与していることを示唆している。

文 献

1) Yamori, Y.: Neurogenic mechanism of

spontaneous hypertension. In: Regulation of Blood Pressure by the Central Nervous System, Onesti, G., Fernandes, M. and Kim, K.E. eds., Grune and Stratton, New York, 1976, p. 245.

- 2) Yamori, Y., Horie, R., Akiguchi, I., Nara, Y., Ohtaka, M. and Fukase, M.: Pathogenic mechanism and prevention of stroke in stroke-prone SHR. In: Progress in Brain Research: Hypertension Mechanism, de Jong, W., et al. eds., Elsevier, Amsterdam, 1977, p. 219.
- 3) Moncada, S. and Vane, J.R.: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A_2 , and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.*, **30**; 293~331, 1978.
- 4) Morita, I. and Murota, S.: Characterization of thromboxane B_2 and 6-keto prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ by combined gas chromatography and chemical-ionization mass spectrometry. *J. Chromat.*, **154**; 285~290, 1978.
- 5) Pace-Asciak, C. R., Canara, M. C., Rangaraj, G. and Nicolaou, K.C.: Enhanced formation of PGI_2 , a potent hypotensive substance, by aortic rings and homogenates of the spontaneously hypertensive rat. *Prostaglandins*, **15**; 1005~1012, 1978.
- 6) Okuma, M., Yamori, Y., Ohta, K. and Uchino, H.: Production of prostacyclin-like substance in stroke-prone and stroke-resistant spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins*, **17**; 1~7, 1979.
- 7) Gaudet, R. J., Alam, I. and Levine, L.: Accumulation of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion. *J. Neurochem.*, **35**; 653~658, 1980.
- 8) Abdel-Halim, M. S., Lunden, I., Cseh, G. and Anggard, E.: Prostaglandin profiles in nervous tissue and blood vessels of the brain of various animals. *Prostaglandins*, **19**; 249~258, 1980.