

氏名	ZHANG YUCHI
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第644号
学位授与年月日	令和6年3月22日
審査委員	主査 教授 新野 大介 副査 教授 中村 守彦 副査 准教授 荒木 亜寿香

論文審査の結果の要旨

脳小血管病 (cerebral small vessel diseases: CSVD) は高血圧が主因となり、脳の細動脈硬化に基づく脳ラクナ梗塞、微小出血、白質障害などにより認知症や身体麻痺などを引き起こす重要な病態である。メタボリック症候群がCSVDの病態を増悪させるという報告はあるが、その機序は不明である。本研究では、CSVDモデルとして、高血圧で脳卒中を生じないspontaneously hypertensive rat (SHR) と脳卒中を生じるSHR-SP (stroke-prone)、対照として高血圧のないWister Kyoto (WKY) ratを用いて、高脂肪食 (high fat diet:HFD) または正常食を8週間投与して、細血管病理を免疫組織学的に評価した。細動脈のtight junction proteinであるclaudin-5は正常食でも高血圧により障害され、HFDではさらに障害が進行した。IgG染色による血管漏出はHFDで増強され、SHR-SPで最も強く、特に脳梁で高度にみられた。漏出が認められた血管周囲では反応性グリア細胞の増生が認められた。一方で、血管基底膜指標であるコラーゲンIVはHFDで増生がみられた。HFDを投与されたSHR-SPでは病理学的にもMRIでも細動脈の破綻により白質を主体とした障害が強く見られた。HFDで細動脈障害が増強した原因としては、hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) や Gp91phox (ROS inducing enzyme) の染色性が細動脈血管内皮で増加していたことより、HFDによる酸化ストレス増加が高血圧による脳虚血の状態をさらに増悪させ、細動脈障害を強く引き起こしたと推測された。今回得られた知見は、高血圧によるCSVD病態をHFDが増悪させることを実証し、メカニズムについて考察した貴重な研究である。臨床的にも重要な意味を含んでおり、学位授与に値すると判断した。