

## 論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1261 号	氏 名	住吉 学
学位論文題目	The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats、平成 27 年 8 月発行 Brain Research 第 1616 号 (2015)、37 ページから 44 ページ			
<p>論文の要約</p> <p>※「目的・問題提起・考察・まとめ」のように論文の構成に沿ったかたちでまとめられたもので、論文の中身が分かるもの</p> <p>閉経後の女性は脳梗塞発症の危険が高まり、高齢になるにつれ男性より重症化する傾向がある。神経保護作用を有するエストロゲンの欠乏が主な原因と考えられている。また、血圧の塩分感受性にも性差があり、女性は男性と比較して食塩摂取による血圧上昇を起こしにくく、renin-angiotensin-aldosterone 系の性差が関連している可能性がある。このため、女性では塩分制限など脳梗塞危険因子の管理がなされていない場合も多い。</p> <p>一般に体内に取り込まれた Na<sup>+</sup>は水分子とともに移動し、多量の塩分摂取による血管内の容量増大を介して血圧が上昇するとされてきた。近年、新たな概念として water-free Na<sup>+</sup>(水分子を伴わない Na<sup>+</sup>)が皮下組織などに貯留していることが提唱され、これが血圧と関係すると考えられている。</p> <p>我々の研究グループはエストロゲン欠乏雌性ラットに塩分負荷を組み合わせると脳動脈瘤形成が増加するが、この脳動脈瘤形成は血圧上昇とは必ずしも相関せず、脳動脈壁の Na<sup>+</sup>排出ポンプの機能低下による water-free Na<sup>+</sup>貯留と関係していることを新たに示した。一方、water-free Na<sup>+</sup>貯留と虚血性脳血管障害との関連は不明である。</p> <p>本研究では 7 週齢雌性 Wistar ラットを卵巣摘出の有無で 2 群に分け、9 週齢から高塩食 (8% NaCl 含有) を与えるか否かで計 4 群に分けた。高塩食投与の有無で 2 群に分けた同年齢の雄性ラットと共に、2 週間の食塩負荷の血圧への影響、体内および脳内の Na<sup>+</sup>および水分含量を調べた。また、Na<sup>+</sup>輸送に関わる分子の発現や一過性中大脳動脈閉塞による脳梗塞体積を計測し、water-free Na<sup>+</sup>貯留との関係を解析した。さらに卵巣摘出および高塩食を与えた雌性ラットにミネラルコルチコイド受容体 (MR) 阻害剤エプレレノン (EPL, 100mg/kg/day) を予防投与した影響を評価した。結果は以下のごとくである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 雄性ラットの血圧は高塩食で上昇し (P&lt;0.01)、体内水分含量の上昇と相関したが、雌性ラットでは卵巣摘出、高塩食とも血圧への影響はみられなかった。</li> <li>2) 脳内 Na<sup>+</sup>含量は雌雄とも高塩食により増加がみられた (P&lt;0.05)。雌性ラットでは卵巣摘出のみで脳内 Na<sup>+</sup>含量が増加し、高塩食ではさらに増加した。脳内水分含量は雌雄とも高塩食や卵巣摘出による影響はみられなかった。</li> <li>3) 脳内 water-free Na<sup>+</sup>貯留を表す脳内 Na<sup>+</sup>/water 比と皮質梗塞サイズは雌雄とも正の相関を示した。</li> <li>4) 高塩食により脳内 Na<sup>+</sup>流入関連分子 (NHE1, NKCC1, NCX) および MR の発現が増加した (P&lt;0.05)。卵巣摘出により Na<sup>+</sup>排出ポンプである Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase 1<math>\alpha</math>3 (ATP1<math>\alpha</math>3) の発現が低下し (P&lt;0.05)、高食塩食によりさらに低下した。</li> <li>5) EPL の虚血誘導前投与により脳内 Na<sup>+</sup>/water 比や MR 発現が低下、ATP1<math>\alpha</math>3 の発現が増</li> </ol>				

加し、皮質梗塞サイズは減少した ( $P < 0.01$ )。

以上、卵巣摘出による脳内  $\text{Na}^+$  排出ポンプの機能低下および高塩食による MR 活性化や  $\text{Na}^+$  の流入に関わる分子の発現上昇は脳内 water-free  $\text{Na}^+$  貯留に関与していると考えられ、脳内 water-free  $\text{Na}^+$  貯留は血圧と独立して虚血性脳損傷を増悪させることを明かにした。血圧上昇が見られない場合でも脳内 water-free  $\text{Na}^+$  貯留を減少させる治療は虚血性脳損傷縮小に有用と考えられた。