

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1377 号	氏名	梶原 壮翔
審査担当者	主査	鷹野 誠	(印)
	副主査	青木 浩樹	(印)
	副主査	谷 聡 孝孝	(印)
主論文題目： <b>Persistent brain exposure to high sodium induces stroke onset by upregulation of cerebral microbleeds and oxidative stress in hypertensive rats</b> (高血圧ラットの脳への高ナトリウム持続的曝露は、脳微小出血と酸化ストレスのアップレギュレーションにより脳卒中発症を惹起する。)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本研究は高血圧ではなく、ナトリウムそのものが脳へどのような影響を及ぼすかについて検討しており、結果として脳卒中を誘発する可能性について言及している。脳卒中の発症の評価方法については主観的な要素はあるものの、その結果を裏付ける組織学的な所見と脳水分含量について有意差を認めている点は非常に興味深い。また、脳室内にナトリウム溶液を注入することで、SHRSP と WKY で血清ナトリウム濃度に差が出たことについては、脳室周囲器官にナトリウムを感知する機構があり、高血圧を背景とする SHRSP では脳室内に注入されたナトリウムの影響が関連している可能性が示唆され、今後の研究の進展が期待される。今回観察された事象についてはナトリウムそのものによるものなのか、浸透圧によるものなのかは不明であるが、髄液中のナトリウム濃度の測定や浸透圧測定方法など今後確立し、解明に繋げてほしい。臨床的には、高血圧が背景にある患者に対して、血圧の観点からだけでなく、ナトリウムという観点からも塩分摂取量は軽減する必要がある、脳卒中発症後の患者に対してもナトリウムの制限することの重要性につながる内容である。

### 論文要旨

食塩の大量摂取は高血圧を誘発し、脳卒中の発症のリスクとなるが、脳内へのナトリウム暴露そのものが脳卒中などの脳障害を誘発するかどうかは不明である。今回我々は、脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いて、28 日間脳室内にナトリウム溶液を持続投与し、脳卒中の発症とそれに関連する脳損傷について検討した。47 匹の SHRSP と 39 匹の正常血圧ラット (Wistar Kyoto rat:WKY) に、人工脳脊髄液、0.9%、2.7%、9%食塩水のいずれかを 28 日間持続的に脳室内へ投与した。各ナトリウム濃度における SHRSP と WKY の脳卒中発症率および全死亡率を主要評価項目とし、副次的評価項目はナトリウム溶液を脳室内に注入したことにより誘導された SHRSP の組織学的な脳損傷とした。2.7%および9%食塩水を投与した SHRSP では、WKY と比較して脳卒中発症の有意な増加を認め、さらに体重減少を認めた。血圧の上昇は認めなかったが、血清ナトリウム濃度は SHRSP で上昇し、脳内水分量の増加率は 2.7%および9%食塩水を投与した SHRSP で WKY に比べて有意に高かった。組織学的評価では、2.7%および9%食塩水の脳室内注入は、脳実質における酸化ストレスおよび脳内微小出血の有意な増加と関連し、9%食塩水は活性化ミクログリアおよび神経細胞死の有意な増加と関連した。高血圧ラットにおいて、脳内ナトリウム濃度が高い状態が持続することは、脳内微小出血と酸化ストレスを増加させ、脳卒中発症の危険因子の1つであると結論した。