

高脂肪食負荷高血圧自然発症ラットにおける 眼底網膜への光輝性物質の出現とその機序

(1) 網膜動脈と脳動脈および腸間膜動脈の粥状硬化性病変 (図5)

藤 井 正 満・瀬戸川 朝 一 (島根医科大学眼科学教室)

堀 江 良 一・家 森 幸 男 (島根医科大学病理学教室)

Comparison of Sparkling Substances of Retinal, Cerebral and Mesenteric Arteries in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats (SHRSP) Fed on a High-Fat-Cholesterol Diet

Masamitsu Fujii*, Ryoichi Horie**, Tomoichi Setogawa*
and Yukio Yamori**

Department of Ophthalmology and Pathology**, Shimane Medical University*

要 約

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats: SHRSP) を用いて網膜動脈の粥状硬化性病変について検討した。1. 高脂肪コレステロール (high-fat-cholesterol: HFC) 食負荷実験では, SHRSP の脂肪沈着率は, 網膜動脈 0%, 脳動脈100%, 腸間膜動脈100%であった。2. 両側総頸動脈結紮実験では, 術後のトリパンプルー液注入により, 13カ月齢 SHRSP のすべての例において, 脳実質および強膜脈絡膜に, 肉眼的および光顕的に, 色素が認められたが網膜には全く認められなかった。4カ月齢 SHRSP では, すべての例において, 肉眼的および光顕的に, 強膜脈絡膜には色素が認められたが, 脳実質および網膜には色素は全く認められなかった。以上の結果より, SHRSP において, 網膜動脈には高血圧, 高脂血症下においても脳血管等のように脂肪沈着を生じない1つの主要因として, 脳血管等との虚血に対する脆弱性の差が示唆された。おそらくそれは網膜動脈と脳動脈等他の血管との神経支配の相異に一部起因するものと思われる。(日眼 92: 557—564, 1988)

キーワード: 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP), 網膜動脈, 高血圧, 高脂血症, 脂肪沈着

Abstract

Atherogenesis in retinal arteries was studied in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) fed on high-fat-cholesterol (20% suet, 5% cholesterol and 2% cholic acid: HFC) diet with 1% sodium chloride in drinking water for 5weeks from 2months after birth. Incidence of vascular fat deposition detected by the barium contrasted Sudan staining method in 20male SHRSP rats was 0%, 100% and 100% in the retinal, cerebral and mesenteric arteries, respectively. For further studies on vascular permeability, physiological saline with 1% trypan blue was injected from the abdominal aorta after bilateral common carotid ligation in SHRSP. In 10female SHRSP rats aged of 13months, the dye was still remained after exclusion of blood by perfusion of 200ml saline in the brain, chorioidea and sclera of all cases, while it could not be found in the retina. In 10male SHRSP aged 4months, the dye

別刷請求先: 693 出雲市塩冶町89—1 島根医科大学眼科学教室 藤井 正満 (昭和62年10月28日受付)

Reprint requests to: Masamitsu Fujii, M.D. Dept. of Ophthalmol., Shimane Medical Univ.

89-1 Enya-cho, Izumo 693, Japan

(Accepted October 28, 1987)

pigments could be observed macroscopically and microscopically in the chorioidea and the sclera, but not in the brain and the retina. These results suggest that there are some differences in vascular vulnerability (vascular permeability) between retinal and cerebral arteries, and this is considered to be one of the major factors for atherogenesis in SHRSP. This might be partly due to differences in innervation. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92 : 557—564, 1988)

Key words: Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP), Retinal artery, Hypertension, Hyperlipidemia, Atherogenesis

I 緒 言

高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rats : SHR)¹⁾は、1963年発表されて以来、人間の本態性高血圧のモデル動物として広く研究されてきた。1974年には SHR より脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (stroke-prone SHR : SHRSP)²⁾³⁾が分離され、高血圧の重要な合併症である脳血管疾患の研究に貢献している。

Yamori⁴⁾は、高血圧性血管病変の成立機転を分析する研究において、SHR の亜系に高脂肪コレステロール (high-fat-cholesterol : HFC) 食を負荷することによって、1～2週という短期間で腸間膜動脈に脂肪沈着が生じる事実を見出した。さらに、SHRSP や腎性高血圧ラットにおける高度の高血圧状態においては、脳動脈への脂肪沈着も生じる事実を発見⁵⁾、脳動脈の脂肪沈着には高血圧の存在が極めて重要な因子であると報告している⁶⁾。すなわち、脳動脈においては、血管運動神経の関与⁷⁾により反復している血管の拡張と収縮が、高血圧の存在によってより、増強され、血管透過性の亢進を引き起こし⁸⁾⁹⁾、強い神経支配を受けている部分に一致して脂肪沈着を生じる事が一部明らかにされている¹⁰⁾。

さらに、脳動脈、腸間膜動脈と共に観察された網膜動脈においては、全く脂肪沈着を生じないと報告されている¹¹⁾が、この網膜血管と他の血管との結果の相違については未だ十分な検索がなされていない。

本研究においては、①その網膜血管の観察を主目的として、SHRSP の HFC 食負荷後における網膜血管への脂肪沈着を眼底全域において再検討し、さらにその結果について種々の分析をすすめたが、本稿においては、②急性虚血に対する網膜血管および脳血管の透過性変化の相異について、検討結果を示す。

II 対象および方法

対象は、島根医科大学病理学教室において、厳重に系統維持管理されている SHRSP (F₆₄₋₆₆, A₃)、ウイスター京都ラット (Wister-Kyoto Rats : WKY) および WKY より作成した腎血管性高血圧ラット (Renal infarction Hypertensive Rats : RHR) である。RHR は、WKY を1カ月齢において、ペントバルビタール腹腔内麻酔後、剃毛した背部の切開により腎動脈に到達し、隙間0.2mm 銀クランプを両側腎動脈にかけ、さらに1カ月間1%食塩水を経口投与する事によって作成した^{12)~14)}。

実験方法は以下の通りである。

1. 高脂肪コレステロール (HFC) 食負荷実験

SHRSP (F₆₅₋₆₆, A₃)、WKY および RHR の雄各々20匹に対し、2カ月齢から5週間1%食塩水および HFC 食(20%牛脂、5%コレステロール、2%胆汁酸を含む)を経口投与した後、ペントバルビタール腹腔内麻酔 (Somnopenyl[®], 0.4ml/kg) 下に腹部大動脈よりカニューレを挿入し生食(38℃, 200ml)にて各々のラットの麻酔前最終血圧(間接法)¹⁵⁾を保ち灌流した。次に腸間膜動脈を周囲組織より脂肪組織の残存しないようにピンセットにて用手剥離した。脳と網膜における動脈脂肪沈着を観察するため、Barium Contrasted Sudan Staining method (BCSS法, Yamori ら, 1975)⁶⁾に従い、腹部大動脈カニューレから、麻酔前最終血圧を保ち、10%ゼラチン加75%硫酸バリウム溶液(38℃)にて灌流し、-40℃, 30分冷凍してバリウムを固めた。その後、脳を摘出し10%ホルマリン溶液にて固定後、Sudan III (Sigma) 染色し、実体顕微鏡下に、赤染した脳表を走行する白い血管を観察して、赤染するリング状脂肪沈着の有無を調べた。眼球は脳摘出直前に摘出し、角膜、水晶体および硝子体を除去し10%ホルマリン溶液に固定した。ついで、Sudan III (Sigma) 染色後網膜を剥離してスライドグ

ラス上に伸展し、脳および腸間膜動脈と共に実体顕微鏡下に観察した。網膜伸展標本はさらに光顕下で周辺部の血管まで詳細に観察した。

2. 両側総頸動脈結紮実験

SHRSP (A₃ strain) 20匹を用いて次の実験を行なった。

① 4ヵ月齢雄(F₆₆)10匹を用い、体重と血圧測定(間接法)¹⁵⁾後ペントバルビタール腹腔内麻酔(0.4ml/kg)し、両側の総頸動脈結紮後覚醒からの自然経過を観察した。衰弱し呼吸不整となった時期に右大腿動脈を露出し、1%トリパンブルー液(生食溶液)1mlを注入し10分後開腹して腹部大動脈からカニューレを挿入し、各々のラットの麻酔前最終血圧を保ち、生食(38℃, 200ml)で灌流した。脳は摘出後直ちに、また眼球は摘出後角膜、水晶体および硝子体を除去した後10%ホルマリン溶液で固定し光顕標本を作成した。

② 13ヵ月齢雌(F₆₄)10匹を用い、体重と血圧測定(間接法)後ペントバルビタール腹腔内麻酔(0.8ml/kg)し、両側総頸動脈を露出して直ちに結紮できるように絹糸をかけた。開腹して腹部大動脈よりカニューレを挿入し1%トリパンブルー液1mlを注入後直ちに両側総頸動脈を結紮した。30分後トリパンブルー液0.5ml追加注入し、さらに15分毎2回0.25mlずつ追加した後、①と同様の方法で生食による灌流を行ない脳および眼球を固定し光顕標本を作成した。

III 結 果

1. HFC 食負荷実験

実体顕微鏡による観察では、動脈の脂肪沈着率(%)は、網膜動脈、脳動脈および腸間膜動脈の順に、SHRSPは、0, 100, 100, RHRは、0, 70, 100, WKYは、0, 0, 0であった。

網膜動脈の脂肪沈着は、実体顕微鏡による観察(図1)後、光顕による網膜周辺部の観察でも、いずれの群においても全く認められなかった。

2. 両側総頸動脈結紮実験

① 4ヵ月齢雄のSHRSP 10匹の体重と血圧(間接法にて測定)は、 $245 \pm 3g$, $199 \pm 3mmHg$ (M $\pm$ SE)であり術後約1時間で覚醒した。

覚醒から約2時間は、観察用ボックス(1m四方、高さ80cm)内を走り回りジャンプを繰り返す激しい動作を示した。その後徐々に寡動となり、覚醒後約5時間で体を背屈する動作を示し、呼吸が不規則になり、6時間頃には体の伸展屈曲、尿失禁、けいれん発作を生

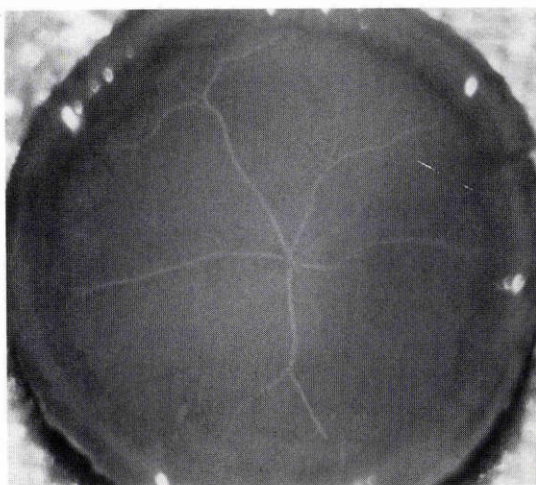


図1 Barium Contrasted Sudan Staining method (BCSS法)施行後のSHRSP眼杯所見。網膜血管はバリウムで満たされ、網膜はズダンに染まっているが、血管自体には脂肪沈着を示す染色部分は認められない。

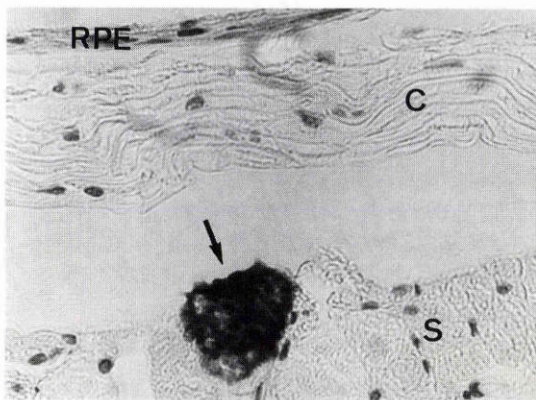


図2 4ヵ月齢雄SHRSPの強膜脈絡膜の光顕所見(HE染色, 1,000倍)。強膜(S)にトリパンブルー色素(矢印)を認める。(RPE:網膜色素上皮, C:脈絡膜)

じた。覚醒後約7時間から呼吸が弱くなり、一時的に呼吸停止をきたすようになった時期にトリパンブルー液を注入し、約5分後開腹し生食灌流を始めて約10分後に呼吸が停止した。

脳摘出時の肉眼的観察では、すべての例において、明らかに青く染まった部分は認められず、また眼球は、強膜および脈絡膜は全体がやや青染していたが網膜には青染した部分は全く認められなかった。

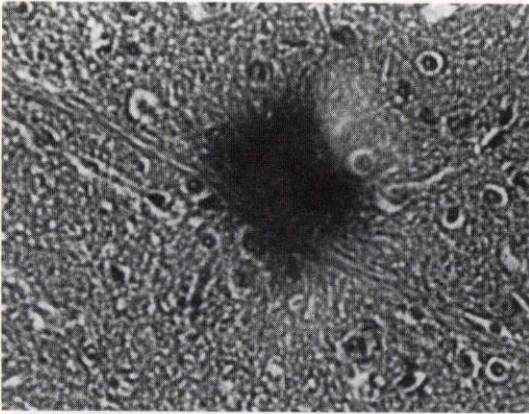


図3 13カ月齢雄 SHRSP の脳実質の光顕所見 (HE 染色, 400倍). 脳実質内にトリパンプルー色素を認める.

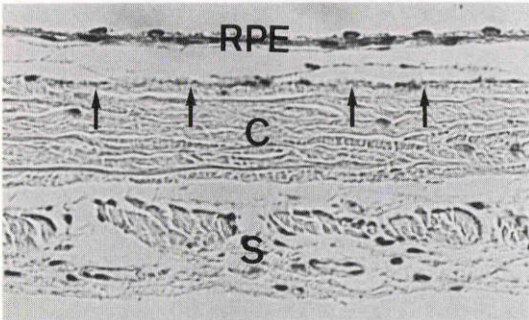


図4 13カ月齢雄 SHRSP の強膜脈絡膜の光顕所見 (HE 染色, 400倍). 網膜色素上皮層 (RPE) 直下の脈絡膜 (C) に広範囲にトリパンプルー色素が認められる. (S: 強膜)

光顕標本では, すべての例において, 脳にも網膜にも色素は全く認められなかったが, 脈絡膜と強膜にはトリパンプルー色素が観察された (図2).

② 13カ月齢雄の SHRSP 10匹の体重と血圧 (間接法) は, $215 \pm 4\text{g}$, $233 \pm 5\text{mmHg}$ で, 麻酔前の全身状態はほとんどの例でやや衰弱していた. 麻酔後のトリパンプルー液注入でも特に変化はなく, 生食灌流後約10分で死亡した.

すべての例において, 脳摘出時の肉眼的観察では脳基底核周囲に明らかに青染した部分が認められたが, 眼球においては①とほぼ同様, 強膜および脈絡膜は全体がやや青染していたが, 網膜においては青染した部分は全く認められなかった.

光顕標本では, すべての例において, 脳は実質内の

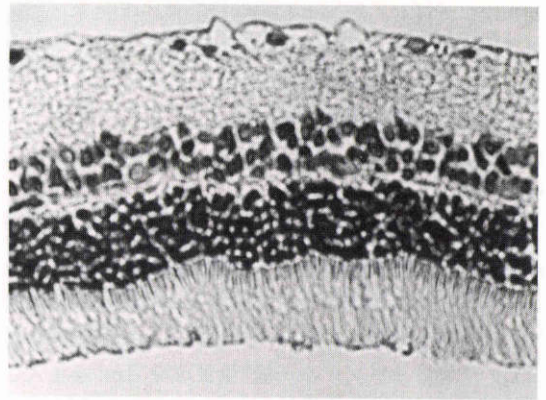


図5 13カ月齢雄 SHRSP の網膜光顕所見 (HE 染色, 400倍). 網膜では, いずれの層にもトリパンプルー色素は認められない.

細動脈付近を中心に色素を認めた (図3) が, 眼球では, 脈絡膜と強膜に色素がみられた (図4) もの, 網膜には全く認められなかった (図5).

IV 考 按

SHR¹⁾は, 100%自然に高血圧を発症しヒト本態性高血圧のモデル動物としての適格性は広く認められている. そして眼科領域における SHR の研究は, 1968年入野田ら¹⁶⁾によって初めてその眼底所見が報告されて以来, 多くの報告がある.

一方, 1974年には, 脳卒中の自然発症率80%以上の SHRSP が SHR から分離され²¹⁾, その脳卒中モデルとしての適格性が多くの分野で研究立証されている¹⁷⁾. 眼科学的にも, Yamori, Yoshida ら¹⁸⁾や, 高橋¹⁹⁾による詳細な眼底所見の報告をはじめとして研究が進められているが, この SHRSP において, 眼科領域でこれまで最も注目されてきた点は, 網膜動脈の変化と脳病変あるいは脳動脈病変との相関性であった¹⁸⁾⁻²⁰⁾.

ヒトにおいても, 古くから高血圧症患者での網膜血管と脳血管との相関性が考えられ, Keith, Wagener による研究²¹⁾以後, 網膜動脈の変化は高血圧性変化と細動脈硬化性変化に分類され²²⁾, 脳動脈病変と指標とされてきた. しかしながら適切な脳卒中モデルがいなかったため, 実験的証明はほとんどなされていない. したがって, SHRSP の確立は両血管の相関性を検索する上で極めて意義深いものとなった¹⁸⁾¹⁹⁾.

ラットにおける網膜動脈の高血圧性変化については, 網膜細動脈口径比と血圧の関係を調べると, 口

径比を単に隣接する任意の動静脈から算出しても、すべての動静脈の平均値を用いても差がなかった事実²³⁾から、すでに立証されている網膜動脈と高血圧自体との相関性²⁴⁾は再確認されたと考えられる。すなわち、高血圧ラットにおける網膜動脈の変化は、高血圧に基づく網膜動脈周囲組織変化による虚血性変化²⁵⁾、あるいは高血圧下での血管収縮による虚血性変化²⁶⁾と考えられる。

一方、網膜の細動脈硬化性変化については、ヒトとの血管走行の違い(ラットではヒトでみられるような動静脈交叉が存在しない事など)に加え、ラットは元來動脈硬化(粥状動脈硬化)研究には不適とされていた²⁷⁾ため、実験病理学的検索が十分なされていなかった。しかしながら、1974年 Yamori による高脂肪食負荷 SHR の腸間脈動脈への脂肪沈着の発見⁴⁾以後、ラットによる動脈硬化の研究が可能となり、さらに1976年 Yamori⁵⁾によって SHRSP の脳動脈にも脂肪沈着を起しうる事が証明されるに至り、このモデル動物を用いて網膜動脈の硬化性病変の研究が進んだが、網膜動脈には脂肪沈着を見出すには至らなかった¹¹⁾²⁸⁾。

本研究においては、①高血圧下における網膜動脈の硬化性変化を追求するため、高血圧ラットの HFC 食負荷後における脂肪沈着を眼底全域において再検討したが、網膜動脈への脂肪沈着は全く認めなかった。すなわち、遺伝的に血管脂肪沈着をきたしやすい SHRSP においても、また腎性高血圧ラットにおいても、5週間の HFC 食負荷により脳動脈と腸間膜動脈への著明な脂肪沈着が認められたのに対し、網膜動脈では、脳動脈において著明な脂肪沈着が認められたのと同じ直径50 μ 程度の血管においても全く脂肪沈着を生じなかった。

ラット脳動脈の脂肪沈着については、高血圧の存在が極めて重要な因子であると報告されている⁶⁾。つまり、脳動脈では神経系の関与⁷⁾のもとで生じた脳血管の拡張と収縮の反復が、高血圧の存在によってより増強され、血管透過性の亢進をひきおこし⁸⁾⁹⁾、強い神経支配を受けている部分に一致して脂肪沈着を生じる事が、一部明らかにされている¹⁰⁾。

このように、脳動脈で明らかにされた HFC 食負荷による脂肪沈着機序を基に考察すると、網膜動脈に脂肪沈着を生じないのは、SHRSP の網膜動脈では重症高血圧においても、脳血管においてみられるようには血管透過性が亢進しないためと考えられる。

したがって次に、重症高血圧下における網膜動脈と

脳動脈の血管透過性を比較するため、SHRSP の両側総頸動脈結紮実験を行なった。この実験は、SHRSP の脳血管透過性は、慢性的な局所脳血流量の低下に基づく ischemic hypoxia が長期間持続することによって亢進するという事実²⁹⁾に基づき網膜動脈にもより著明な ischemic hypoxia の状態を作り出す事が目的である。

①の実験は、脳卒中症状の現われない時期(4カ月齢)に両側総頸動脈を結紮し、急性虚血状態を作り出した。術後衰弱し呼吸不整となった時期以降の操作は無麻酔下に行ったが、これは麻酔による血圧低下の影響を避けるためであり、またラットは無麻酔下でも操作の妨げになるような反応はほとんど示さなかった。術後の諸症状は急性脳虚血状態を示していたが、灌流後肉眼的にも光顕的にも色素の脳内侵入は認めなかった。また、網膜内にも色素は見られず、脳と同様にこの年齢の SHRSP では、少なくともトリパンブルーによっては血管透過性亢進の相違は認められなかった。

②の実験は、脳卒中症状がすでに現われた時期(13カ月齢)に、さらに両側総頸動脈結紮による急性虚血状態を作り出したものである。この実験では、脳実質内には著明な色素漏出が認められたが、網膜には全く認められず、この時期においても網膜血管ではトリパンブルーが透過しうる変化は見出せなかった。

したがって、①、②の実験から網膜動脈では、重症高血圧に加えて両側総頸動脈結紮による高度な急性虚血が負荷されても、脳動脈のように血管透過性に影響を受けないと考えられる。このことは同じ虚血性変化に対して、網膜と脳では血管の反応性に相違があることを示しているものと言える。

このように網膜と脳において重症高血圧に基づく虚血性変化によって血管壁脆弱性の差(血管透過性の差)を生じる原因として、脳血管において重要視されている神経性機序の関与について以下のように考察する。

ラット脳血管における神経支配については主に、superior cervical ganglion を経て脳底部動脈に分布する交感神経が報告されている³⁰⁾が、SHRSP では、両側頸部交感神経節切除により脳底部動脈では粥状硬化病変が全く生じなくなる系があり⁷⁾、脳血管の透過性に対する神経性機序の関与が証明されている。

またヒトにおいては、脳卒中好発部位に分布する線条体動脈では、血管運動神経分布密度が高いと報告されており³¹⁾、交感神経刺激に対する血管壁の反応能は、その血管に分布する神経線維の分布密度に比例する事³²⁾から、高血圧下において線条体動脈は強い運動支

配により動脈壁の過緊張性疲労のため破綻しやすいと考えられている³¹⁾。

網膜血管(動脈)の運動神経については、最初、鍍銀法で、ヒト網膜血管にその存在が示唆されていた³³⁾が、否定的な意見も強かった^{34)~37)}。しかし、1971年蛍光法によってヒトとイヌの網膜動脈にadrenergic nerveが発見され³⁸⁾、さらに透過型電顕でもヒト網膜動脈に交感神経が発見されている³⁹⁾。最近では、ラットにおいても網膜血管壁に沿う神経線維が認められており⁴⁰⁾、ラット網膜血管が交感神経の支配を受けている可能性が示唆されている。しかし、その分布密度は極めて低いため、網膜動脈の神経支配は弱く、重症高血圧下でも脳血管に比べ影響を受けにくいと推察される。

一方、脈絡膜血管においては、網膜血管とは対照的に、極めて豊富な神経分布の存在が、ヒトにおいて⁴¹⁾もサル、ネコ、家兎眼において³⁷⁾も報告されており、高血圧条件下で神経支配の影響をうけやすいと考えられる。本研究において、両側総頸動脈結紮による急性虚血下のSHRSPに注入したトリパンブルー色素が、網膜には全く認められなかったが、強膜脈絡膜ではすべての例において認められた。この結果は、血管構造の特異性や周囲構成要素の差も考慮しなければならないが、血管への神経因子の関与も、血管透過性の差を生じる原因の1つである事を示唆していると考えられる。

このようにラット脳血管で重要視されてきた高血圧下における神経性機序の関与は、網膜血管においても、粥状硬化病変を生じない原因として関係している可能性が考えられる。そして、重症高血圧下における血管支配神経の影響は、網膜動脈だけでなく、SHR脈絡膜の血管変化⁴²⁾と血流量低下⁴³⁾が報告されているように、網膜外から網膜自体にも何らかの変化を与えたと考えられるため、網膜動脈の変化と脳病変あるいは脳動脈病変の相関性だけでなく、網膜自体の変化にも注目して脳病変との相関性を考慮する必要があると考えられる²⁴⁾⁴⁴⁾。

本研究では、SHRSPの網膜動脈に粥状硬化性病変を生じない原因として、網膜血管と他の血管の相違は、おそらくは重症高血圧下における虚血に基く血管脆弱性の差(血管透過性の差)に起因しているものと考え、これを規定する因子として神経支配の関与を網膜動脈と脳動脈および脈絡膜動脈の相違に注目して論じた。その神経機序は、今後、網膜血管や網膜自体と他の血

管の病変を比較する上で、注目すべき重要な因子と考えられるが、SHRSPでは高脂肪コレステロール食負荷条件下においても、網膜動脈には粥状硬化性病変を示さない1つの理由として、おそらく脳血管等と異なる神経支配様式に基くと思われるhypoxiaに対する血管透過性亢進の相異を、高血圧の持続期間および加齢の変化をも含め、一部立証したものである。

文 献

- 1) Okamoto K, Aoki K: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap Circ J* 27: 282—293, 1963.
- 2) Yamori Y, Nagaoka A, Okamoto K: Importance of genetic factors in stroke: An evidence obtained by selective breeding of stroke-prone and resistant SHR. *Jap Circ J* 38: 1095—1100, 1974.
- 3) Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A: Establishment of stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 34: 143—153, 1974.
- 4) Yamori Y: Metabolic pathology of vasculatures in hypertension and vascular lesions in spontaneously hypertensive rats. *Tr Soc Pathol Jap* 63: 226—227, 1974.
- 5) Yamori Y, Horie R, Otsubo K, et al: Studies on stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP). (II) Cerebrovascular fat deposition and cerebrovascular permeability. *Jap Heart J* 16: 332—335, 1975.
- 6) Yamori Y, Horie R, Sato M, et al: Hypertension as an important factor for cerebrovascular atherogenesis in rats. *Stroke* 7: 120—125, 1976.
- 7) Yamori Y, Horie R, Hanada H, et al: Effect of cervical sympathectomy on cerebrovascular atherogenesis in SHR. *Jap Heart J* 18: 544—546, 1977.
- 8) Horie R: Studies on stroke in relation to cerebrovascular atherogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). *Arch Jap Chir* 46: 191—213, 1977.
- 9) Yamori Y, Horie R, Akiguchi Y, et al: Pathogenic mechanisms and prevention of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. In *Progress in Brain Research*, 47, Hypertension and Brain Mechanisms (eds W de Jong, et al), 219—234, Elsevier, Amsterdam, 1977.
- 10) Yamori Y, Sato M, Horie R, et al: Experimental studies on atherogenesis. (II) Mechanism of acute arterial fat deposition in hypertensive rats. *Jap Heart J* 16: 305—308, 1975.
- 11) Yoshida M, Horie R, Akiguchi I, et al: Rela-

- tionship between arterial lesions of the retina and the brain in stroke-prone SHR (SHRSP). *Jap Heart J* 19: 612—614, 1978.
- 12) 高玉真光: 腎動脈狭窄術を施した高血圧ラットの動脈病変, ことに類線維素変性の成り立ちについて, *日病会誌* 49: 494—526, 1960.
- 13) 関口守衛: 実験的高血圧ラットにおける動脈病変の成り立ちと治癒, *北関東医学* 14: 1—35, 1964.
- 14) Kojimahara M: Healing and exacerbation of arterial lesions in rats with experimental hypertension, with special reference to effects of antihypertensive drugs on arterial lesions. *Gunma J Med Sc* 16: 1—42, 1967.
- 15) Yamori Y, Tomimoto K, Ooshima A, et al: Developmental course of hypertension in the SHR-substrains susceptible to hypertensive cerebrovascular lesions. *Jap Heart J* 15: 209—210, 1974.
- 16) 入野田公穂, 高橋茂樹, 山野辺隆介: 高血圧自然発症ラットの眼底所見(第1報), *日本体質学誌* 31: 234—238, 1968.
- 17) Yamori Y, Horie R, Handa H, et al: Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans. *Stroke* 7: 46—53, 1976.
- 18) Yamori Y, Yoshida M, Yoshida H, et al: Photographic findings on ocular fundus of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). In *Spontaneously Hypertension*, p395—397, DHEW Publication No. (NIH) 77—1179, 1979.
- 19) 高橋茂樹: Stroke-Prone SHR の眼底所見, *眼紀* 29: 1950—1958, 1978.
- 20) 浜田 陽, 浜田路子, 米本寿史他: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の網膜細動脈の再開通現象と脳出血性梗塞について, *眼紀* 35: 906—914, 1984.
- 21) Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: Their course and prognosis. *Am J Soc* 197: 332—343, 1939.
- 22) Scheie HG: Evaluation ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 49: 117—138, 1953.
- 23) Fujii M, Horie R, Setogawa T, et al: Reassessment of retinal arteriolar changes in rats in relation to hypertension. *Jap Heart J* 28: 601, 1987.
- 24) Yomari Y, Yoshida M, Yoshida H, et al: Ophthalmological approach to stroke in stroke-prone SHR. *Jap Heart J* 18: 569—570, 1977.
- 25) Ohkuma M, Yamori Y, Horie R, et al: Electronmicroscopical studies on retina in stroke-prone SHR. *Jap Heart J* 18: 565—566, 1977.
- 26) Ohkuma M, Yamori Y, Horie R, et al: Electron microscopic studies on the retina of stroke-prone SHR. *Jpn J Ophthalmol* 21: 176—191, 1977.
- 27) Wexler BC, True CW: Carotid and cerebral arteriosclerosis in the rat. *Circ Res* 12: 659—666, 1963.
- 28) Yoshida M, Horie R, Yamori Y, et al: Essential difference in pathogenesis of arteriosclerosis and atherosclerosis in the retinal arteries and other arteries. *Jap Heart J* 20: 725, 1979.
- 29) Yamori Y, Horie R, Sato M, et al: Experimental studies on pathogenesis and prophylaxis of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR). (1) Quantitative estimation of cerebrovascular permeability. *Jap Circ J* 39: 611—615, 1975.
- 30) Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA: Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 19: 695—708, 1986.
- 31) 竹林茂夫, 高地恭二: 神経支配と動脈病変, 脳動脈と冠動脈の場合, *動脈硬化* 12: 19—25, 1984.
- 32) Gillespie JS, Rae RM: The response of arteries to nerve stimulation and to noradrenaline and the relationship of this to innervation density and wall thickness. *J. Physiol* 208: 60—61, 1970.
- 33) Matsuyama M: Observation on new-grown fibers in the optic nerve. *Jpn J Ophthalmol* 13: 105—116, 1969.
- 34) 生井 浩, 富永佳也, 猪俣 孟: 網膜血管の微細構造, *眼科* 8: 77—92, 1966.
- 35) Hogan M, Feeney J: The ultrastructure of the retinal blood vessels. *J Ultrastr Res* 9: 10—28, 1963.
- 36) Laties AM, Jacobowitz D: A comparative study of the automatic innervation of the eye in monkey, cat and rabbit. *Anat Res* 156: 383—396, 1963.
- 37) Laties AM: Central retinal artery innervation. *Arch Ophthalmol* 77: 405—409, 1967.
- 38) Fukuda M: Presence of adrenergic innervation to the retinal vessels. A histochemical study. *Jpn J Ophthalmol* 14: 91—97, 1970.
- 39) Nomura T: Fine structures of the human

- retinal arteriole. A sphincter-like structure in the side arm branching and unmyelinated nerve fibers in the adventitia. *Jpn J Ophthalmol* 16: 158—166, 1972.
- 40) 古川 博, 野村恒民, 栗本晋二: 網膜血管に分布する神経の形態学的研究. 家兎, ヒト, ラット網膜血管の走査型および透過型電子顕微鏡による観察. *日眼* 88: 668—675, 1984.
- 41) Wolter JR, AArbor A: Nerves of the normal human choroid. *Arch Ophthalmol* 64: 120—124, 1960.
- 42) 坂口紀子: 高血圧自然発症ラットにおける脈絡膜血管病変の組織学的研究. 第1報, 病変の進行過程について. *日眼* 90: 1423—1435, 1986.
- 43) 藤本伸一: 実験的高血圧における脈絡膜循環の研究. 第2報, 高血圧自然発症ラットの脈絡膜組織血流量. *日眼* 90: 1203—1210, 1986.
- 44) Fujii M, Horie R, Setogawa T, et al: Relation between changes in optic fundi and the development of cardiovascular diseases —A preliminary report (1)—. *Jap Heart J* 27: 588, 1986.
-