

氏名	金 紅 花
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第3169号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Pharmacological study on mechanisms underlying vascular responses to histamine in mesenteric resistance arteries. (腸間膜動脈抵抗血管におけるヒスタミンによる血管反応の機序に関する薬理学的研究)
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 亀井 千晃 教授 黒崎 勇二

学位論文内容の要旨

The present study was designed to examine the vascular response to histamine in rat mesenteric resistance arteries with active tone. In preparations with intact endothelium, histamine produced a concentration-dependent vasodilation. The vasodilation was attenuated by olopatadine (histamine H₁ receptor antagonist) and cold-storage denervation technique. In preparations without endothelium, histamine at low concentrations produced only a small vasodilation, whereas histamine at concentrations higher than 1 μM produced triphasic vascular responses: initial sharp vasodilation followed by transient vasoconstriction and subsequent gradual vasodilation. Lafutidine (histamine H₂ receptor antagonist) abolished only the histamine-induced initial vasodilation, while olopatadine abolished the second vasoconstriction and third vasodilation. In lafutidine-treated preparations, histamine perfusion induced biphasic vascular responses; initial vasoconstriction followed by long-lasting vasodilation. Capsaicin (depletory CGRP-containing nerves) significantly inhibited the long-lasting vasodilation. Ruthenium red (vanilloid receptor antagonist) and indomethacin (cyclooxygenase inhibitor) also significantly inhibited histamine-induced vasoconstriction and vasodilation. Endogenous histamine released from mast cells induced small vasodilation and vasoconstriction, which are mediated by histamine H₁ receptors. The results suggest that histamine H₁ receptors, H₂ receptors, vanilloid receptors, vasoactive prostanoids and perivascular nerves were related to the vascular responses to histamine.

論文審査結果の要旨

本研究は、ラット腸間膜動脈抵抗血管におけるヒスタミンによる血管反応について行った。正常内皮保持標本においてヒスタミンは濃度依存的な弛緩反応を生じた。この弛緩反応は H_1 受容体アンタゴニストにより抑制され、また除神経処置によって抑制された。血管内皮細胞除去標本において、低濃度 ($1 \text{ nM} - 100 \text{ nM}$) のヒスタミンは小さな弛緩反応のみ生じ、高濃度 ($1 \text{ }\mu\text{M} - 100 \text{ }\mu\text{M}$) ヒスタミンでは3相の反応、すなわち投与初期の鋭い弛緩反応 (第一相)、続く収縮反応 (第二相)、そして持続性の弛緩反応 (第三相) が観察された。第一相反応は H_2 アンタゴニストで抑制され、第2および3相反応は H_1 アンタゴニストによって抑制された。さらに、冷所保存による血管周囲神経を除神経した内皮除去標本では、第2相収縮反応および3相の持続性弛緩反応は完全に抑制された。ラフチヂン処置内皮除去した標本においてヒスタミンにより2相の血管反応、すなわち収縮反応および持続弛緩反応が観察された。カプサイシン (CGRP 神経枯渇薬) 前処置によって持続性の弛緩反応が有意に抑制された。さらに、イントメタシン (シクロオキシゲナーゼ阻害薬)、セラトロダスト (トロンボキサン A_2 受容体遮断薬) 及びルセニウムレッド (ヴァニロイド受容体遮断薬) によっても有意に抑制された。肥満細胞から遊離した内因性ヒスタミンは小さな弛緩反応および収縮反応を生じた。この反応はヒスタミン H_1 受容体を介して起こしたと考えられる。以上の結果、血管内皮細胞除去標本において観察されたヒスタミンによる収縮反応とそれに続く弛緩反応は H_1 受容体、 H_2 受容体、ヴァニロイド受容体の関与が示唆された。また、ヒスタミンの収縮反応及び拡張反応には血管周囲神経及びプロスタノイドの関与もあることが考えられる。

本研究は、ラット腸間膜動脈においてヒスタミンの血管作用を詳細に解析し、その反応が血管周囲神経を介している可能性を示唆する有意義な論文で、博士の学位に値すると判断した。