

氏名	芳原 成美
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3171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	抵抗血管周囲ペプチド作動性神経の分布に関する神経薬理学的 および免疫組織化学的研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 森山 芳則 教授 黒崎 勇二

学位論文内容の要旨

抵抗血管の緊張度を調節する機構として、血管外膜に存在する血管周囲神経に着目して研究を行った。血管拡張作用を持つカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)含有神経は血管収縮性の交感神経と相反関係にあり、血管緊張度の調節に深く関与している。高血圧においては加齢とともにCGRP含有神経の分布と調節の異常が起こっており、この加齢によって起こるCGRP含有神経のリモデリングを抑制することが高血圧の治療に有効ではないかと考えられた。本研究では血管周囲神経の再分布を検討するため、phenolを用いて人為的な血管損傷モデルラットの作成を行った。上腸間膜動脈の周囲にphenol溶液を塗布し、末端小動脈の血管周囲神経分布を観察すると、術後3日からCGRPおよび交感神経含有NeuropeptideY (NPY) 神経分布の著明な減少が見られた。血管損傷モデルラットに各種薬物を投与すると血管周囲神経分布がどのように変化するか検討した。Nerve growth factor (NGF)を血管損傷モデルラットに投与した結果、CGRP含有神経およびNPY含有神経の分布密度増加が確認された。また、Adrenomedullinを血管損傷モデルラットに投与したところNGFを投与したときと同じようにCGRP及びNPY含有神経の分布量増加が見られた。また、Hepatocyte growth factor (HGF)を血管損傷モデルラットに投与したところNPY含有神経は分布増加が見られなかったが、CGRP含有神経は分布量の増加が観察された。さらに、高血圧における神経リモデリングにはAngiotensin II type-2 receptor (AT₂R)の関与が考えられたため血管損傷モデルラットを用いて検討をした。術後、Angiotensin II及びAT₁受容体拮抗薬であるlosartanを投与することによって、CGRP含有神経分布の有意な増加が見られた。また、この分布増加はAT₂R拮抗薬で抑制されたことから、CGRP含有神経の再分布増加にはAT₂Rが関与している可能性が示唆される。

論文審査結果の要旨

抵抗血管の緊張度を調節する機構として、血管外膜に存在する血管周囲神経に着目して研究を行った。血管拡張作用を持つカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)含有神経は血管収縮性の交感神経と相反関係にあり、血管緊張度の調節に深く関与している。高血圧においては加齢とともにCGRP含有神経の分布と調節の異常が起こっており、この加齢によって起こるCGRP含有神経のリモデリングを抑制することが高血圧の治療に有効ではないかと考えられた。本研究では血管周囲神経の再分布を検討するため、phenolを用いて人為的な血管損傷モデルラットの作成を行った。上腸間膜動脈の周囲にphenol溶液を塗布し、末端小動脈の血管周囲神経分布を観察すると、術後3日からCGRPおよび交感神経含有NeuropeptideY (NPY)神経分布の著明な減少が見られた。血管損傷モデルラットに各種薬物を投与すると血管周囲神経分布がどのように変化するか検討した。Nerve growth factor (NGF)を血管損傷モデルラットに投与した結果、CGRP含有神経およびNPY含有神経の分布密度増加が確認された。また、Adrenomedullinを血管損傷モデルラットに投与したところNGFを投与したときと同じようにCGRP及びNPY含有神経の分布量増加が見られた。また、Hepatocyte growth factor (HGF)を血管損傷モデルラットに投与したところNPY含有神経は分布増加が見られなかったが、CGRP含有神経は分布量の増加が観察された。さらに、高血圧における神経リモデリングにはAngiotensin II type-2 receptor (AT₂R)の関与が考えられたため血管損傷モデルラットを用いて検討をした。術後、Angiotensin II及びAT₁受容体拮抗薬であるlosartanを投与することによって、CGRP含有神経分布の有意な増加が見られた。また、この分布増加はAT₂R拮抗薬で抑制されたことから、CGRP含有神経の再分布増加にはAT₂Rが関与している可能性が示唆される。

本研究は、ラット腸間膜動脈において血管周囲神経の再分布について検討した有意義な論文で、博士の学位に値すると判断した。