

氏名	黒子 洋介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3251 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Effect of sustained limb ischemia on norepinephrine release from skeletal muscle sympathetic nerve endings (下肢虚血による骨格筋の交感神経終末のノルエピネフリン放出の変化について)
論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 大塚 愛二 助教授 草野 研吾

#### 学位論文内容の要旨

さまざまな臓器で急性虚血が虚血部位の交感神経を傷害することが報告されているが、骨格筋ではほとんど知られていない。そこで骨格筋の交感神経終末において急性虚血がノルエピネフリン (NE) の放出にどのように影響するか調べるため、ウサギの内転筋にマイクロダイアリス法を用いて虚血に伴う骨格筋間質の NE 濃度の変化を測定した。虚血により NE 濃度は一旦減少するもののその後徐々に上昇がみられた。この NE の上昇に対して薬剤 (desipramine : DMI、uptake1 carrier 阻害剤、 $\omega$ -conotoxin GVIA : CTX、N-type  $Ca^{2+}$ チャンネル阻害剤、TMB-8 : 細胞内  $Ca^{2+}$ バッファからの  $Ca^{2+}$ の流出阻害剤) をダイアリスプローベより局所投与した。4時間の虚血では NE の上昇は TMB-8 では抑制されたが、DMI、CTX では抑制されなかった。6時間の虚血ではどの薬剤でも抑制されなかった。骨格筋虚血により NE は 2 相性の反応がみられた。初期の NE の減少は中枢神経の伝導障害や交感神経終末の機能障害が関与すると考えられ、後期の NE の上昇は膜輸送蛋白や  $Ca^{2+}$ チャンネルによるものより細胞内  $Ca^{2+}$  overload による開口性放出がより関与すると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、下肢虚血による骨格筋の交感神経終末のノルエピネフリン (NE) 放出の変化について検討している。実験ではウサギの内転筋にマイクロダイアリス法を用いて、虚血に伴う骨格筋間質の NE 濃度の変化を測定している。骨格筋虚血により NE は 2 相性の反応が認められた。追加実験を行い、虚血初期の NE の減少は中枢神経の刺激伝道の阻害や交感神経終末の機能障害が関与することを証明した。一方、後期に NE は著明に上昇するが、この上昇は膜輸送蛋白や  $Ca^{2+}$ チャンネルによるものより、細胞内  $Ca^{2+}$  overload による開口放出が関与するという結論となった。これは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。