

氏 名	小山 敏広
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4112 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	腎血管性高血圧モデルラットの血管緊張度調節における血管周囲神経の役割と機能変化についての神経薬理学的研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 亀井 千晃 准教授 井上 剛

学位論文内容の要旨

ラット腸間膜動脈に分布する血管周囲神経には、血管収縮性のアドレナリン性交感神経、交感神経と相反的な役割を果たす血管拡張性のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を伝達物質とする CGRP 作動性神経、交感神経伝達に対して抑制的な役割を果たしている一酸化窒素 (NO) を伝達物質とする NO 作動性神経が分布している。高血圧自然発症ラット (SHR) において、高血圧の進展に伴い、交感神経の機能亢進と CGRP 神経機能の減弱が知られている。さらに、SHR においては、NO 作動性神経の交感神経伝達に対する機能の減弱も明らかにされている。しかし、高血圧の成因における血管周囲神経機能変化については未だ十分に明らかにされていない。そこで、本研究では、腎血管性高血圧モデル 2-kidney, 1-clip renovascular hypertensive rat (2K-1C RHR) を用いて、主として交感神経伝達に抑制的役割を果たす NO 作動性神経の機能変化について、また、血管収縮性のアドレナリン性交感神経、血管拡張性 CGRP 作動性神経について、摘出腸間膜動脈を用いて神経薬理学的血管機能解析、分子生物学的及び免疫組織学的な検討を行った。

第 1 章では、摘出腸間膜動脈灌流標本において経壁電気刺激による交感神経性の収縮反応と外因性 noradrenaline による収縮反応の増大から、2K-1C RHR において交感神経機能の亢進を認めた。また、2K-1C RHR において血管拡張性 CGRP 作動性神経を介する血管拡張反応が減少している結果が得られ、CGRP 作動性神経機能が減弱していることが明らかになった。第 2 章において、血管収縮反応に及ぼす一酸化窒素合成酵素阻害薬 L-NAME により外因性 noradrenaline による収縮反応に変化を与えなかったが、交感神経性収縮反応を増大させた。この増大作用は 2K-1C RHR において減弱していた。第 3 章において、L-NAME は経壁電気刺激により交感神経から遊離される noradrenaline 量を有意に増大させた。しかし、L-NAME の神経性 noradrenaline 遊離促進作用は、2K-1C RHR において有意に低下していた。第 1 章から第 3 章までの結果から、交感神経伝達に対して抑制的な調節を行っている NO 作動神経の機能が、2K-1C RHR の腸間膜動脈では減弱していることが明らかとなった。第 4 章では、腸間膜動脈における神経性一酸化窒素合成酵素 (nNOS) のタンパク質発現量を Western blot 法を用いて検討し、2K-1C RHR において nNOS タンパク質の発現量が有意に減少することを明らかにした。また、第 5 章では、ラット腸間膜動脈において、nNOS およびチロシン水酸化酵素 (TH) の抗体を用いた免疫組織学的検討により、nNOS 含有神経および TH 含有神経が血管周囲に網目状に分布することが観察された。また、両神経が近接して走行していることも観察され、両神経間の相互干渉がある可能性を強く示唆した。さらに、第 6 章では、2K-1C RHR において nNOS 免疫陽性線維の分布密度と線維数が有意に低下していることが認められた。以上本研究結果から、腎血管性高血圧では、NO 作動性神経による交感神経伝達に対する抑制的機能が低下していることが示唆される。本研究成果は、高血圧成因における血管周囲神経の役割を明らかにしたもので、治療薬の開発および治療に貢献すると考えられる。

論文審査結果の要旨

ラット腸間膜動脈に分布する血管周囲神経には、血管収縮性の交感神経、交感神経と相反的な役割を果たす血管拡張性のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を伝達物質とする CGRP 作動性神経、交感神経伝達に対して抑制的な役割を果たしている一酸化窒素 (NO) を伝達物質とする NO 作動性神経が分布している。高血圧自然発症ラット (SHR) において、高血圧の進展に伴い、交感神経の機能亢進と CGRP 神経機能の減弱が知られている。さらに、SHR においては、NO 作動性神経の交感神経伝達に対する機能の減弱も明らかにされている。しかし、高血圧の成因における血管周囲神経機能変化については未だ十分に明らかにされていない。本研究では、腎血管性高血圧モデル (2K-1C RHR) を用いて、主として交感神経伝達に抑制的な役割を果たす NO 作動性神経の機能変化について、また、血管収縮性の交感神経、血管拡張性 CGRP 作動性神経について、摘出腸間膜動脈を用いて神経薬理的血管機能解析、分子生物学的及び免疫組織学的な検討を行い、以下の結果と結論を得ている。摘出腸間膜動脈灌流標本において経壁電気刺激による交感神経性の収縮反応と外因性 noradrenaline による収縮反応の増大から、2K-1C RHR において交感神経機能の亢進を認めた。また、2K-1C RHR において血管拡張性 CGRP 作動性神経を介する血管拡張反応が減少している結果が得られ、CGRP 作動性神経機能が減弱していることが明らかになった。血管収縮反応に及ぼす一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬 L-NAME により外因性 noradrenaline による収縮反応に変化を与えなかったが、交感神経性収縮反応を増大させた。この増大作用は 2K-1C RHR において減弱していた。L-NAME は経壁電気刺激により交感神経から遊離される noradrenaline 量を有意に増大させた。しかし、L-NAME の神経性 noradrenaline 遊離促進作用は、2K-1C RHR において有意に低下していた。これらの結果から、交感神経伝達に対して抑制的な調節を行っている NO 作動神経の機能が、2K-1C RHR の腸間膜動脈では減弱していることが明らかとなった。腸間膜動脈における神経性 NOS (nNOS) のタンパク質発現量について検討し、2K-1C RHR において nNOS タンパク質の発現量が有意に減少することを明らかにした。また、ラット腸間膜動脈において、nNOS およびチロシン水酸化酵素 (TH) の抗体を用いた免疫組織学的検討により、nNOS 含有神経および TH 含有神経が血管周囲に網目状に分布し、両神経が近接して走行していることも観察され、両神経間の相互干渉がある可能性を強く示唆した。さらに、2K-1C RHR において nNOS 免疫陽性線維の分布密度と線維数が有意に低下していることが認められた。以上本研究結果から、腎血管性高血圧では、NO 作動性神経による交感神経伝達に対する抑制的な機能が低下していることが示唆される。本研究成果は、高血圧成因における血管周囲神経の役割を明らかにしたもので、治療薬の開発および治療に貢献すると考えられる有意義な論文で、博士の学位値すると判断した。