

氏名	畑中 由香子
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3170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	抵抗血管周囲神経における一酸化窒素含有神経の役割に関する 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 教授 成松 鎮雄

学位論文内容の要旨

血圧の維持に重要な役割を果たしている腸間膜動脈抵抗血管にはカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)含有神経や一酸化窒素(NO)含有神経などの種々の非アドレナリン、非コリン(NANC)作動性神経が分布し、交感神経とともに血管緊張度調節に関与している。CGRP神経と交感神経の相互干渉については明らかにされてきたが、NO含有神経との相互作用は未だ不明である。本論文では、血管緊張度調節に関与する血管周囲神経におけるNO含有神経の役割について非選択的NO合成酵素(NOS)阻害薬(L-NAMEおよびL-NNA)および選択的神経型NOS阻害薬(L-VNIO)を用いて検討した。実験方法は、9週齢Wistar系雄性ラットの腸間膜動脈血管床を摘出し、Krebs液を一定流量で灌流して灌流圧の変化を血管緊張度変化として測定した。内皮細胞由来NO影響を除くために、標本はSodium deoxycholateを灌流して化学的に内皮細胞を除去した。また、灌流液中のNorepinephrine(NE)量をHPLCにて測定した。

静止緊張下状態において、経壁電気刺激(PNS:2-8Hz)によって頻度依存性の灌流圧の上昇、すなわち血管収縮反応が出現した。この反応はL-NAME、L-NNAまたはL-VNIOの灌流によって著明に増強された。一方、NE注入によっても濃度依存的な収縮反応が観察されたが、NOS阻害薬はNE反応に影響を及ぼさなかった。このPNSによる収縮反応の増強はL-Arginineを加えることで消失した。内皮除去腸間膜動脈灌流標本において、PNS(8 Hz)によって血管収縮反応と同時に灌流液中にNEの遊離が見られた。PNSによるNE遊離増加はL-NAME灌流によってさらに有意に増加した。一方、Capsaicin前処置した標本では、L-NAMEはPNSおよびNE注入による収縮反応に変化を及ぼさなかった。CGRP受容体拮抗薬であるCGRP(8-37)とL-NAMEの同時灌流では、PNSによる収縮反応は相加的に増大したが、NE注入による収縮反応に変化は認められなかった。Guanethidine存在下、Methoxamineで血管を収縮させ、灌流圧を上昇させた標本において、L-NAMEはPNSによるCGRP神経性血管拡張反応に影響を及ぼさなかった。免疫組織学的検討において腸間膜動脈に神経型NOS(nNOS)陽性神経線維が観察された。しかし、Capsaicin前処置した標本においてnNOS陽性神経は見られなかった。

以上、本研究結果より、ラット腸間膜動脈において、血管周囲神経から遊離された神経性NOが、交感神経からのNE放出を前シナプ的に抑制している可能性が示唆される。NOを遊離する神経はCapsaicin感受性神経であり、交感神経の伝達機構を抑制的に調節していると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では、交感神経伝達機構に及ぼす NO 含有神経の影響について非選択的 NOS 阻害剤 (L-NAME および L-NNA) および選択的神経型 NOS 阻害剤 (L-VNIO) を用いて検討した。実験方法は、9週齢 Wistar 系雄性ラットの腸間膜動脈血管床を摘出し、Krebs 液を一定流量で灌流して灌流圧の変化を血管緊張度変化として測定した。内皮細胞由来 NO 影響を除くために、標本は Sodium deoxycholate を灌流して化学的に内皮細胞を除去した。また、灌流液中の Norepinephrine (NE) 量を HPLC にて測定した。静止緊張下状態において、経壁電気刺激 (PNS: 2-8Hz) によって頻度依存性の灌流圧の上昇、すなわち血管収縮反応が出現した。この反応は L-NAME、L-NNA または L-VNIO の灌流によって著明に増強された。一方、NE 注入によっても濃度依存的な収縮反応が観察されたが、NOS 阻害薬は NE 反応に影響を及ぼさなかった。この PNS による収縮反応の増強は L-Arginine を加えることで消失した。内皮除去腸間膜動脈灌流標本において、PNS (8 Hz) によって血管収縮反応と同時に灌流液中に NE の遊離が見られた。PNS による NE 遊離増加は L-NAME 灌流によってさらに有意に増加した。一方、Capsaicin 前処置した標本では、L-NAME は PNS および NE 注入による収縮反応に変化を及ぼさなかった。CGRP 受容体拮抗薬である CGRP (8-37) と L-NAME の同時灌流では、PNS による収縮反応は相加的に増大したが、NE 注入による収縮反応に変化は認められなかった。Guanethidine 存在下、Methoxamine で血管を収縮させ、灌流圧を上昇させた標本において、L-NAME は PNS による CGRP 神経性血管拡張反応に影響を及ぼさなかった。免疫組織学的検討において腸間膜動脈に神経型 NOS (nNOS) 陽性神経線維が観察された。しかし、Capsaicin 前処置した標本において nNOS 陽性神経は見られなかった。以上、本研究結果より、ラット腸間膜動脈において、血管周囲神経から遊離された神経性 NO が、交感神経からの NE 放出を前シナプスの抑制している可能性が示唆される。NO を遊離する神経は Capsaicin 感受性神経であり、交感神経の伝達機構を抑制的に調節していると考えられる。

本研究は、ラット腸間膜動脈において一酸化窒素含有神経の存在を明らかにし、交感神経機能に対して抑制的に作用し、末梢血管緊張を調節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。