

論文内容の要旨

| | | | |
|------------|---|------|--|
| 氏名 | 岩崎英二 | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | | |
| 学位記番号 | 医第912号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成18年12月15日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規程第4条第1項該当 | | |
| 学位論文題目 | 長期クロニジン投与による降圧効果への脳内モノアミン、アミノ酸神経伝達物質の関与 | | |
| 論文審査委員(主査) | 教授 | 古賀義久 | |
| (副主査) | 教授 | 東野英明 | |
| (副主査) | 教授 | 楠進 | |

| | | |
|--|------------|------------------------|
| 【目的】 | | |
| <p>クロニジンはα_2アドレナリン受容体あるいはイミダゾリン1_I受容体を介して、中枢性の降圧作用、鎮静作用、鎮痛作用などを示すとされる。しかし、クロニジン長期投与による降圧効果と中枢性血圧調節機構に関わる神経伝達物質の関連についての詳細は明らかにされていない。本研究は、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット(stroke-prone spontaneously hypertensive rat: SHRSP)にクロニジンを長期投与し、加齢に伴う血圧と脳脊髄液(CSF)中のモノアミンならびにアミノ酸神経伝達物質濃度の推移を検討し、クロニジンによる中枢性神経伝達物質の変動と降圧効果の関連を検討することを目的に行った。</p> | | |
| 【方法】 | | |
| <p>対象はSHRSP、正常血圧ラット(Wister Kyoto rat: WKY)、4週齢から20週齢までクロニジンを経口投与したSHRSPの3群とした。8、12、16、20週齢の各群のラットから経皮の大槽内穿刺によりCSFを採取し、CSF中アミノ酸およびモノアミン濃度をクーロアレイ三次元電気化学検出器高速液体クロマトグラフィーにより定量分析した。</p> | | |
| 【結果】 | | |
| <p>本研究の結果、SHRSPのCSF中ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン、GABA濃度は正常血圧ラットであるWKYより高値を示し、ノルエピネフリンは加齢に伴う減少を示した。一方、中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸濃度はSHRSPがWKYより高く、抑制性アミノ酸であるタウリンは低い傾向を示した。SHRSPへのクロニジンの長期投与は、ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン、GABA、タウリン濃度を低下させたが、興奮性アミノ酸濃度への影響は少なかった。また、クロニジン投与はノルエピネフリンの代謝産物を著明に増加させたが、ドパミンとセロトニンの代謝産物を減少させた。</p> | | |
| 【結論】 | | |
| <p>本研究結果により、クロニジンの降圧作用にはノルエピネフリン神経におけるシナプス前抑制によるノルエピネフリン放出抑制が重要で、興奮性アミノ酸神経伝達物質の関与は少ないことが明らかとなった。また、長期間のクロニジン投与が多くの脳内アミノ酸、モノアミンの放出と代謝過程に影響を与えるが、脳内物質への作用は一律でなく、相乗的效果として降圧作用を示すことが示唆された。SHRSPへのクロニジンの長期投与による降圧効果は明らかであったが、WKYと同程度まで低下しなかった理由として、末梢性の高血圧性血管病変などが生じていた可能性が考えられる。今後、中枢性降圧薬の脳内神経伝達物質に対する影響と生理的效果についてさらに詳細な検討を行うことが、より副作用の少ない有効な中枢性降圧薬の開発に寄与するものと期待される。</p> | | |
| 博士論文の印刷公表 | 公表年月日 | 出版物の種類及び名称 |
| | 平成18年3月日公表 | 出版物名 麻酔 第55巻 第3号 |
| | 公表内容 | 平成18年3月日発行 |
| | 全文 | |

論文審査結果の要旨

【目的】

クロニジンは α_2 アドレナリン受容体あるいはイミダゾリン I₁受容体を介して、中枢性の降圧作用、鎮静作用、鎮痛作用などを示すとされる。しかし、クロニジン長期投与による降圧効果と中枢性血圧調節機構に関わる神経伝達物質の関連についての詳細は明らかにされていない。本研究は、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (stroke-prone spontaneously hypertensive rat : SHRSP) にクロニジンを長期投与し、加齢に伴う血圧と脳脊髄液 (CSF) 中のモノアミンならびにアミノ酸神経伝達物質濃度の推移を検討し、クロニジンによる中枢性神経伝達物質の変動と降圧効果の関連を検討することを目的に行った。

【方法】

対象は SHRSP, 正常血圧ラット (Wister Kyoto rat: WKY), 4 週齢から 20 週齢までクロニジンを経口投与した SHRSP の 3 群とした。8, 12, 16, 20 週齢の各群のラットから経皮の大槽内穿刺により CSF を採取し、CSF 中アミノ酸およびモノアミン濃度をクローアレイ三次元電気化学検出器高速液体クロマトグラフィーにより定量分析した。

【結果】

本研究の結果、SHRSP の CSF 中ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン、GABA 濃度は正常血圧ラットである WKY より高値を示し、ノルエピネフリンは加齢に伴う減少を示した。一方、中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸濃度は SHRSP が WKY より高く、抑制性アミノ酸であるタウリンは低い傾向を示した。SHRSP へのクロニジンの長期投与は、ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン、GABA、タウリン濃度を低下させたが、興奮性アミノ酸濃度への影響は少なかった。また、クロニジン投与はノルエピネフリンの代謝産物を著明に増加させたが、ドパミンとセロトニンの代謝産物を減少させた。

【考察】

本研究結果により、クロニジンの降圧作用にはノルエピネフリン神経におけるシナプス前抑制によるノルエピネフリン放出抑制が重要で、興奮性アミノ酸神経伝達物質の関与は少ないことが明らかとなった。また、長期間のクロニジン投与が多く、脳内アミノ酸、モノアミンの放出と代謝過程に影響を与えるが、脳内物質への作用は一様でなく、相乗効果として降圧作用を示すことが示唆された。SHRSP へのクロニジンの長期投与による降圧効果は明らかであったが、WKY と同程度まで低下しなかった理由として、末梢性の高血圧性血管病変などが生じていた可能性が考えられる。今後、中枢性降圧薬の脳内神経伝達物質に対する影響と生理的効果についてさらに詳細な検討を行うことが、より副作用の少ない有効な中枢性降圧薬の開発に寄与するものと期待される。

【結論】

クロニジンによる中枢性降圧効果は、ノルエピネフリン放出抑制による交感神経抑制のみならず、昇圧に関与するドパミン、セロトニンの減少によると考えられた。

【最終試験の結果】

この研究内容を公聴会にて口頭発表を行い、以下の質疑応答が行われた。

1. SHRSP を研究の対象とした理由について

本態性高血圧の発症機序を検討するには、著しい高血圧と脳血管障害を自然発症する遺伝的高血圧モデルラットである SHRSP が対象として適していると考えた。

2. クロニジンの急性投与モデルを用いなかった理由について

臨床において降圧薬は長期間にわたって投与されるが、クロニジン長期投与がノルエピネフリン代謝回転を減少させるとの報告があり、降圧薬の長期投与が中枢神経系での神経伝達に影響を及ぼす可能性があると考えた。

3. 本論文内容の臨床への応用について

近年、よりイミダズリン I₁ 受容体に対する選択性の高い作動薬が新しい中枢性降圧薬として臨床への応用が検討されている。本研究結果は I₁ 受容体作動薬であるクロニジンが鎮静や鎮痛に関わる神経伝達物質にも作用していることを明らかとした。今後、中枢性降圧薬の脳内神経伝達物質に対する影響と生理的効果について、さらに詳細に検討を行うことが、より副作用の少ない有効な中枢性降圧薬の開発に寄与するものと考えられる。

4. クロニジン投与によるノルエピネフリン放出減少がドパミン産生低下の原因であると指摘しているが、クロニジンがチロシン水酸化酵素を抑制し、ドパミン産生が低下した可能性があるのではないか

クロニジンがチロシン水酸化酵素を抑制すれば、ノルエピネフリン自体の産生が低下し、その結果ノルエピネフリンの代謝産物である MHPG は低下すると考えられ、本研究においてはクロニジンがチロシン水酸化酵素に影響を及ぼした可能性は少ないと考える。

その結果、麻酔科学一般および生理・薬理学について、学位授与に相当する十分な学識を有していることが認められ、最終試験に合格した。

| | |
|------------|---------------------------------------|
| 氏名 | うえの まさふみ 上野 雅史 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 医第914号 |
| 学位授与の日付 | 平成19年3月22日 |
| 学位授与の要件 | 学位規程第4条第1項該当 |
| 学位論文題目 | レムナント様リポ蛋白コレステロールが急性心筋梗塞の梗塞責任病変に及ぼす影響 |
| 論文審査委員(主査) | 教授 宮崎 俊一 |
| (副主査) | 教授 池上 博司 |
| (副主査) | 教授 佐賀 俊彦 |