

論文内容の要旨

氏名	吉岡 愛
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第919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	脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットへのタウリン長期投与による降圧効果に対する脳内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 伊藤 浩行
(副主査)	教授 東野 英明

【目的】

タウリンは中枢神経系において抑制性神経修飾物質あるいは抑制性神経伝達物質として神経伝達に関与し、全身投与あるいは脳内投与は中枢神経系を介した降圧効果をきたす。本研究は遺伝性高血圧症へのタウリンの中枢性降圧効果への関与について調べることを目的に脳血管障害と高度な高血圧を伴う血管系疾患の病態モデルである脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) にタウリンの長期投与を行い、脳脊髄液 (CSF) 中アミノ酸、モノアミン神経伝達物質濃度の変動について検討した。

【方法】

1) タウリン大槽内投与の降圧効果

正常血圧ラット (Sprague-Dawley rat) を対象として、生理食塩水投与群、タウリン 100 μ g 投与群、タウリン 200 μ g 投与群の3群に対して、それぞれ生理食塩水 20 μ l、生理食塩水 20 μ l に溶解したタウリン 100 μ g、タウリン 200 μ g を大槽内投与して動脈波形を記録した。

2) タウリン長期投与による CSF 中アミノ酸、モノアミン濃度の変動

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 3% タウリン含有水道水を投与した SHRSP の 3 群とした。各群のラットから経皮的に大槽内穿刺により 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。

【結果】

1) タウリン大槽内投与の降圧効果

大槽内への生理食塩水投与は血圧に変動を与えなかったが、タウリン投与により収縮期血圧・拡張期血圧ともに濃度依存性に低下した。

2) タウリン長期投与による CSF 中アミノ酸、モノアミン濃度の変動

タウリンを投与した SHRSP の CSF 中タウリン濃度は加齢に伴って減少したが、血圧は低下した。SHRSP の興奮性アミノ酸と GABA 濃度が正常血圧ラットである WKY より高い傾向を示した。タウリン投与によっていずれのアミノ酸濃度も低下し、GABA 濃度は有意に減少した。一方、CSF 中モノアミン濃度は、タウリン投与によってノルエピネフリンと代謝産物である NMN の減少と MHPG の増加、ドパミンの代謝産物、セロトニンとその代謝産物の減少を示した。

【結論】

タウリン長期投与はアミノ酸、モノアミン神経伝達物質の放出に影響を与える。タウリンによる降圧作用は循環中枢への直接的な作用とともに中枢神経系でのノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン産生の抑制が重要な役割を担うことが明らかであった。タウリンの循環中枢への直接的な抑制作用は若齢 SHRSP における降圧要因の一つであるが、タウリンによる降圧効果にはモノアミン神経伝達物質の放出抑制が大きく関与すると考えられる。タウリンの中枢性降圧効果ならびに末梢血管系への作用は高血圧症治療に有用である可能性があり、臨床応用の拡大が期待される。

論文審査結果の要旨

【目的】

タウリンは中枢神経系において抑制性神経修飾物質あるいは抑制性神経伝達物質として神経伝達に関与し、全身投与あるいは脳内投与は中枢神経系を介した降圧効果をきたす。本研究は遺伝性高血圧症へのタウリンの中枢性降圧効果への関与について調べることを目的に脳血管障害と高度な高血圧を伴う血管系疾患の病態モデルである脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) にタウリンの長期投与を行い、脳脊髄液 (CSF) 中アミノ酸、モノアミン神経伝達物質濃度の変動について検討した。

【方法】

1) タウリン大槽内投与の降圧効果

正常血圧ラット (Sprague-Dawley rat) を対象として、生理食塩水投与群、タウリン 100 μ g 投与群、タウリン 200 μ g 投与群の3群に対して、それぞれ生理食塩水 20 μ l、生理食塩水 20 μ l に溶解したタウリン 100 μ g、タウリン 200 μ g を大槽内投与して動脈波形を記録した。

2) タウリン長期投与による CSF 中アミノ酸、モノアミン濃度の変動

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 3% タウリン含有水道水を投与した SHRSP の 3 群とした。各群のラットから経皮的に大槽内穿刺により 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】

1) タウリン大槽内投与の降圧効果

大槽内への生理食塩水投与は血圧に変動を与えなかったが、タウリン投与により収縮期血圧・拡張期血圧ともに濃度依存性に低下した。

2) タウリン長期投与による CSF 中アミノ酸、モノアミン濃度の変動

タウリンを投与した SHRSP の CSF 中タウリン濃度は加齢に伴って減少したが、加齢に伴う血圧上昇を抑制した。SHRSP の興奮性アミノ酸と GABA 濃度は正常血圧ラットである WKY より高い傾向を示した。タウリン投与によっていずれのアミノ酸濃度も低下し、GABA 濃度は有意に減少した。一方、CSF 中モノアミン濃度は、タウリン投与によってノルエピネフリンと代謝産物である NMN の減少と MHPG の増加、ドパミンの代謝産物、セロトニンとその代謝産物の減少を示した。

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 年 月 日 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	麻酔 第 56 卷 第 2 号
	全 文	平成 年 月 日 発行予定

【考察】

本研究の結果、タウリン投与によって若齢での脳内タウリン濃度の増加と加齢に伴う減少、ならびに GABA とモノアミンの減少が明らかであった。

タウリンの長期投与はアミノ酸、モノアミン神経伝達物質の放出に影響を与え、タウリンの循環中枢への直接的な抑制作用は若齢 SHRSP における降圧要因の一つであるが、タウリンによる慢性的な降圧効果にはモノアミン神経伝達物質の放出抑制が大きく関与すると考えられる。また、モノアミン放出抑制にはタウリンによる細胞内カルシウム濃度の上昇抑制が重要であると考えられた。

【結論】

タウリンの降圧作用には、循環中枢への直接作用、中枢神経系でのモノアミン産生の抑制が重要な役割を担うと考えられた。

【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. 研究対象に SHRSP を用いた理由について

降圧薬の中には高血圧患者では著しい降圧効果を示すが、正常血圧患者への投与では降圧効果の少ない薬剤も少なくない。今回の研究はタウリンによる降圧効果と脳内物質の関連を調べることを目的としたため、確実に安定した高血圧を発症するモデルラットである SHRSP を研究対象として選択した。

2. タウリン投与による心拍数が SHRSP の心拍数と差がなかった理由について

SHRSP の心拍数が正常血圧ラットである WKY より減少した理由として、末梢性には SHRSP に発症する心肥大の影響が考えられ、中枢性には 8 週齢においてすでに高血圧の維持期にあり交換神経活動が低下していた可能性が考えられる。一方、タウリンによる心拍数減少は、抑制性物質であるタウリンが交感神経中枢である RVLM を抑制することで交感神経活動を抑制したことが要因のひとつであると考えられる。SHRSP では腎臓、副腎、心臓などに高血圧性血管病変が生じ、タウリンは末梢組織においてカテコラミンによる血管収縮を抑制し、心肥大の抑制効果を示すと報告されており、今後タウリンの末梢組織への影響と血圧、心拍数の関連について検討する必要があると考える。

3. SHRSP では加齢に伴って血液脳関門は破綻するが、タウリン群ではその時期に血圧低下、脳脊髄液中タウリン濃度が低下している理由について

SHRSP は tumor necrosis factor- α (TNF- α) の増加によって血液脳関門に存在し脳から血管へタウリンを汲み出すタウリンポンプ機能が減少している。タウリンの抗炎症作用、抗酸化作用は TNF- α を減少させ、タウリンポンプを正常に機能させることで、タウリンの脳から血液への流出を促進し、脳脊髄液中タウリン濃度を低下させると考えられる。本研究で行った離乳期からのタウリン投与は、中枢神経系での細胞内タウリン濃度を増加させ中枢性の降圧効果を示すとともに、血液脳関門の破綻を抑制して脳脊髄液中タウリン濃度の低下を示したと考えられる。

4. タウリン長期投与による血中、尿中のタウリン濃度の変化について
本研究ではタウリンの中樞性降圧機序を検討するために脳内神経伝達物質の推移のみを検討し、血中、尿中のタウリン濃度を測定していない。これまで、本研究と同じ3%タウリンをSHRSPに長期投与したときの肝臓、血清中のタウリン濃度にはほとんど変化がなかった、フルクトース投与による高血圧ラットへのタウリン投与では血中タウリン濃度は低下したなどの報告があり、タウリン投与と血中タウリン濃度との間に明らかな相関性は示されていない。その理由は明らかではないが、タウリンが腎臓での高血圧性血管病変を抑制することによって尿中へのタウリン排泄を促進した可能性があると考ええる。

氏名	明石雄策 ^{あかしゆうさく}
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第920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	新規抗がん剤TZT-1027の細胞周期に与える影響および放射線増感性についての検討

論文審査委員(主査)	教授	福岡	正博
(副主査)	教授	塩崎	均
(副主査)	教授	西村	恭昌