

論文内容の要旨

氏名	船 上 仁 範			
学位の種類	博 士 (薬学)			
学位記番号	薬 第 6 7 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2項該当			
学位論文題目	SART ストレスによるラットの血圧及び心拍数の変化と Head-up tilt 誘発起立性低血圧に関する薬理学的研究			
論文審査委員 (主査)	教授	秦	多 恵 子	
	(副主査)	教授	市 田	成 志
	(副主査)	教授	西 田	升 三

精神・心理的ストレス、社会的ストレスや、気温の急変などの環境ストレスへの過剰反応によって様々なストレス病が発症する。心・血管系においてもこれらストレスにより循環調節の破綻を来し、高血圧のみならず低血圧の発症も見られる。低血圧や起立性低血圧 (Orthostatic hypotension, OH) は自律神経失調症の症状の一つでもあり、その様々な症状が日常生活の中で更に新たなストレスを生み出し、悪循環を生じさせている。

本研究ではストレスと低血圧、特にストレスと OH の関係について調べ、自律神経機能の面からメカニズムの解明を試みた。環境温度の急変に繰り返し曝すことにより作られ、低血圧のほか様々な自律神経失調症状を示す SART (specific alternation of rhythm in temperature) ストレスラットを用いることにより、これらの目的を達成することが出来た。

第 1 章では SART ストレスによる持続的な低血圧症状の改善について各種ムスカリン受容体遮断薬の作用を検討した。M<sub>2</sub> 受容体遮断薬 AF-DX116 は SART ストレスラットの収縮期血圧に対し著明な昇圧効果を示した。しかし、M<sub>1</sub> 受容体遮断薬 pirenzepine には昇圧作用はほとんど見られなかった。

次に第 2 章で SART ストレスによる OH の発現増大とそれに及ぼす薬物の影響を検討した。麻酔下で頭部を急速に 60° 挙げ、この傾斜状態を 4 分間保持する起立試験 (Head-up tilt, HUT) をラットに負荷すると、SART ストレスラットではより高度で重篤な OH 症状が発現した。その血圧変動は 4 つに分類することが出来、これは人で確認されているタイプに類似していた。これらの OH の強度を客観的に評価するため、①起立直後の血圧の最大低下値 (MD)、② MD と起立直後から 2 分までに見られる血圧の最大上昇値より算出した反射的回復度 (%Reflex)、及び③4 分間の起立中の時間-血圧変化曲線-基線下面積 (AUC) の 3 つの指標を考案した。SART ストレスラットでは非ストレスラットに比べ MD が大きく、%Reflex が小さく、AUC が大きかった。HUT による HR の変化において、SART ストレスラットでは血圧低下に伴う代償性頻脈反射が認められなかった。

この OH に及ぼす薬物の影響を検討した。M<sub>2</sub> 受容体遮断薬 AF-DX116 及び methoctramine により SART ストレスラットの OH は改善し、M<sub>1</sub> 受容体遮断薬 pirenzepine ではむしろ悪化し、非選択的ムスカリン受容体遮断薬 atropine では両者の中間的な効果が見られた。自律神経節遮断薬 hexamethonium、非選択的 β 受容体遮断薬 propranolol、及び選択的 β<sub>1</sub> 受容体遮断薬 atenolol は非ストレスラットは OH 症状を悪化し、SART ストレスラットには無影響であった。非選択的 β 受容体刺激薬 isoproterenol 及び選択的 β<sub>2</sub> 受容体遮断薬 ICI-118551 では SART ストレスラットの OH 症状が緩解された。

SART ストレスラットはその低血圧には M<sub>2</sub> 受容体が関与し、OH の発現には、中枢での血圧調節機能や反射機能の異常の一部に M<sub>2</sub> 受容体が、また心臓の β<sub>1</sub> 受容体の機能低下及び血管の β<sub>2</sub> 受容体の機能亢進も関与し、その重篤化には副交感神経緊張亢進状態と共に交感神経系による調節障害が関係していることが示唆された。

SART ストレスラットでは、病態として持続的な低血圧状態にあり、起立によりヒトと同様の血圧変動を示す OH が惹起された。このような SART ストレスラットは今後 OH のメカニズム解明や、さらに治療薬の開発への有用性を示した。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

ストレス社会とも言われる現代、精神的ストレス、社会的ストレス、あるいは環境ストレスなど、日常生活に付随するストレスに過剰に反応し、様々なストレス病に罹患している人は少なくない。循環調節の破綻を来し、高血圧や低血圧、さらに起立性低血圧に悩まされている人も多い。またこれらの症状は自律神経失調症の症状の一つでもある。

本論文は、ストレスと低血圧、特にストレスと起立性低血圧の関係、次いで同症状を改善する薬物について調べている。すなわち、繰り返し直面する環境温度変化の急変というストレス、SARTストレスを負荷した動物を用いて、低血圧及び起立性低血圧とストレスの関係を薬理学的手法により研究したものである。内容は前項「論文内容の要旨」に記した通りであるが、第1章では、ワゴトニア型自律神経失調症のSARTストレスラットで見られる持続的的低血圧へのムスカリン受容体遮断薬の効果を調べ、第2章では、人に於ける起立性低血圧と対比し、SARTストレスラットでの同症状の特徴とそれに有効な薬物を検索した。すなわち、SARTストレス動物は低血圧や起立性低血圧の発症メカニズムの解明やそのような病態を緩解する薬物の探索に利用しうる良い実験モデル動物となり得るであろうことを示した。

このような内容からなる申請者の論文は、SARTストレス動物というストレスモデル動物を使用することにより、低血圧や起立性低血圧とストレスの関係の一部を明らかにしたという点においても優れた研究成果といえ、高血圧ほどには研究されていない低血圧や起立性低血圧の改善に向けた医療の一端に貢献しうるものである。

なお、本研究の実験方法及びその結果の解釈も適切であると認められる。

以上の理由から、本論文は博士(薬学)の学位論文として十分価値あるものと判断する。

氏 名	鴨 田 聡 <small>かも た さとる</small>
学位の種類	博 士 (薬学)
学位記番号	薬 第 6 8 号
学位授与の日付	平 成 1 9 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	糖たん白質性医薬品の糖鎖分析に関する研究

論文審査委員 (主 査)	教 授 掛 樋 一 晃
(副主査)	教 授 鈴 木 茂 生
(副主査)	教 授 益 子 高