



Title	アンジオテンシンⅡの昇圧作用における最後野の役割
Author(s)	大塚, 篤弘
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35495
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	おお 大	つか 塚	あつ 篤	ひろ 弘
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7359	号	
学位授与の日付	昭和61年	5月	30日	
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	アンジオテンシンⅡの昇圧作用における最後野の役割			
論文審査委員	(主査)			
	教授	熊原	雄一	
	(副査)			
	教授	津本	忠治	教授 園田 孝夫

論文内容の要旨

〔目 的〕

アンジオテンシンⅡ（以下AⅡ）依存性高血圧の発症・維持機構に交感神経系を主とする中枢神経系が関与していることはすでに知られている。今回、無麻酔下の犬を用いて腎血管性高血圧と同等の血中AⅡ濃度を得るべくAⅡを静脈内投与し、AⅡの中枢の受容器と考えられる最後野（area posterema）の役割を検討した。

〔方 法〕

最後野を破壊する前後でAⅡによる昇圧反応性の違いを以下の如く比較検討した。雑種犬10匹（平均体重 21 ± 1 kg）に対し、右腸骨動・静脈にカニューレを挿入し、手術侵襲回復後、AⅡ静脈内投与を無麻酔・無拘束下で行った。AⅡは 7 ng/kg/分 の量で6時間持続投与した。血圧は直接法で全拍動を個々に記録し、コンピューターを用いて分析を行い、10分間ごとの平均と区間内標準偏差を計算した。動脈カニューレからの採血を、AⅡ投与前及び投与開始3、6時間後に行い、血漿レニン活性（PRA）、アンジオテンシンⅡ濃度（AngⅡ-ir）、アルドステロン（Aldo）、エピネフリン（Epi）、ノルエピネフリン（NE）、バゾプレッシン（AVP）、血清ナトリウム（Na）、カリウム（K）を測定した。このうち8匹の犬に対し最後野をFerrarioの方法より 200°C のwire filamentを用いて熱破壊し、術後7週まで追跡した。最後野破壊後のAⅡ投与試験を術後2～3週及び4～7週に行ない、最後野破壊前の正常時の昇圧反応と比較した。

〔結果および考案〕

- ① 最後野破壊が心動態およびホルモンの基礎値に与える影響：正常安静時の無麻酔・無拘束下の犬

の平均血圧は 97 ± 4 mmHg, 心拍数は 88 ± 4 回/分であった。最後野破壊後平均血圧は4~7週において軽度(5.3mmHg)低下($P < 0.05$)。心拍数には有意な変化がなかったが、平均血圧と心拍数の標準偏差は2~3週において減少が認められ($P < 0.05$)、心行動態の動揺性が低下した。ホルモン値への影響では第1週にNEの一過性の上昇が認められ、4~7週にPRAの上昇が認められた(1.2 ± 0.2 ng/ml/hr $\rightarrow 3.0 \pm 0.6$, $P < 0.01$)。血清NaとKには実験経過中変動を認めなかった。

- ② 最後野破壊前後のA II投与に対する反応の比較：正常犬で平均血圧はA II投与6時間後に 29 ± 2 mmHg上昇を認めたが、最後野破壊後2~3週での昇圧反応は 19 ± 4 mmHgと有意に減弱した($P < 0.05$)。しかし、4~7週での昇圧は正常時の反応に回復した。このことより循環血液中のA IIによる昇圧反応の約30%が最後野を介していると考えられる。4~7週での回復は最後野以外の中枢神経系の一部がその役割を代償しうる可能性を示唆している。心拍数はどの時期においてもA II静脈投与で変化が認められず、血圧上昇に伴ない出現すべき迷走神経反射が抑制されていたが、このことより最後野がA IIの心拍数調節には関与していないものと考えられる。正常犬では血圧と心拍数の標準偏差はA II投与により増大したが、最後野破壊後4~7週においては心拍数の標準偏差に上昇が見られず、A IIによる血行動態の不安定性形成に最後野が関与する可能性も示された。ホルモン値への影響ではまずA II静脈内投与によりAng II-irは約70pg/mlに上昇し、腎血管性高血圧の血中A IIレベルを再現した。PRAの抑制とAldoの上昇も同等に観察された。正常犬ではNEに変化をみなかったが、最後野破壊後2~3週においてはA IIによる昇圧に伴いNEの減少を認め、最後野破壊後はA IIによる交感神経系の活性が正常時に比し低いことが示され、循環血中のA IIの交感神経活性用の一部は最後野の刺激によるものと考えられる。また破壊後、4~7週におけるNE, Epi変化が破壊前に似るのは昇圧作用の抑制が消失するのと同じく、最後野以外の部位の代償作用の出現が考えられる。一方AVPの上昇は認められず、A II依存性高血圧の早期においてはAVPの役割は薄いものと考えられた。

[総 括]

1. 最後野は安静時の血圧及び動揺性に重要な役割を果たしている。
2. A II静脈投与による昇圧反応の約30%は最後野の働きによる。
3. この最後野を介した昇圧は交感神経系の活性化によるものと考えられる。
4. 本実験における血中Ang-irは腎血管性高血圧での血中値と同等であり、腎血管性高血圧の発症・維持に最後野が関与しうるものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究はアンジオテンシンII依存性である腎血管性高血圧の血圧上昇における中枢神経系の一部位である最後野の役割について犬のモデルを用いて検討したものである。腎血管性高血圧と同等の血中アンジオテンシンIIレベルを得るべく、アンジオテンシンIIを静脈内投与し、この昇圧が最後野破壊により

有意に抑制されることを示した。また、最後野破壊後の昇圧反応には交感神経系の活性化も抑制されることを示した。以上、腎血管性高血圧の昇圧には最後野刺激により活性化された交感神経系が一部関与することを明らかにし、体液性因子と神経性因子の關係に有益な示唆を与える研究であり、学位に値すると評価できる。