

Title	Synergism of intraventricular NaCl infusion and subpressor angiotensins in rats
Author(s)	片平, 克俊
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36931
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	片 平 克 俊
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 7 4 7 号
学位授与の日付	平成元年6月9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	Synergism of intraventricular NaCl infusion and subpressor angiotensins in rats (ラットにおける脳室内高張食塩水投与と末梢非昇圧量アンジオテンシン誘導体併用投与による相乗的昇圧作用に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 和田 博 教授 鎌田 武信

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

脳室内高張食塩水投与は血圧上昇と尿量減少, Na利尿を起こす。またラットへの慢性的な高張食塩水脳室内投与は持続的に血圧を上昇させ, これは前部視床下部の交感神経抑制作用の低下によると推測されている。また, 非昇圧量の高張食塩水を脳室内に投与したラットの末梢へDOCAを投与すると片腎摘や経口食塩負荷なしに進行性の昇圧がみられ, 末梢血管では外因性昇圧物質に対する昇圧反応性の亢進がみられる。この意味で, 本操作は中枢への選択的な食塩負荷とされている。アンジオテンシン(Ang) IIの昇圧作用は主に血管への直接作用によるが交感神経賦活作用によることも知られている。Ang IIの脳室内投与に際しては中枢あるいは末梢への食塩負荷の併用が, また, 末梢投与に際しては増塩食が昇圧作用を増強することが知られている。このように, 食塩とAng IIの間には相互作用が存在し昇圧に関しては交感神経を介する可能性がある。本研究では, 12日間の持続的ないずれも単独では昇圧閾値以下の脳室内高張食塩水と末梢Ang II併用投与時の血圧及び液性因子の変化を観察し, その機序について検討を加えた。

(方法ならびに成績)

①脳室内高張食塩水投与の濃度による血圧への影響をみるためラット側脳室内に0.15M, 0.8M, 1.5Mの食塩水を浸透圧ミニポンプを用いて5 μ l/hrの流量で12日間持続注入し tail cuff法により隔日の血圧を, 実験最終日には断頭により採血し血漿レニン活性(PRA)およびアルドステロン濃度(PAC)を測定した。血圧は1.5M食塩水投与群のみで8日目より0.15M群に比べ有意な上昇をみた。PAC, PRAは1.5M投与群と非昇圧群である0.8M投与群においても低下していた。

- ②単独ではいずれも昇圧閾値以下の脳室内高張食塩水と静脈内 Ang 誘導体の併用投与時の血圧及び液性因子への影響をみるため側脳室内に0.8Mまたは0.15M (対照) 食塩水を $1 \mu\text{l/hr}$ の量で、大腿静脈より各種 Ang 誘導体を 5.4 pmol/kg/min の量で (対照 : 0.15M食塩水) 7日間持続注入し①と同様の方法により血圧とPRA, PACを測定した。脳室内高張食塩水・静脈内 Ang II 併用投与群では投与開始後2日目, Ang III投与群では6日目, (Sar), Ang II投与群では1日目より昇圧がみられたが, Ang II拮抗薬及び0.15M食塩水投与群では昇圧しなかった。Ang 誘導体投与群ではPRAは低下しPACは増加したが0.8M食塩水の脳室内投与と併用することによってPRA, PAC共に明らかな低下をみた。
- ③負荷食塩総量を一定にし濃度を変化させた時の血圧への影響を検討するために各々0.15M食塩水 $5 \mu\text{l/hr}$ と0.8M食塩水 $1 \mu\text{l/hr}$ 脳室内投与下に②と同様に Ang IIまたは対照を静脈内に持続投与し血圧の変動について検討した。0.8M食塩水投与群のみが有意な昇圧を示し他群は昇圧を示さなかった。
- ④昇圧をもたらした群についてその昇圧機構をみるため薬理的遮断試験を行った。実験前日に大動脈静脈内にカニューレションを行った無麻酔無拘束のラットにヘキサメソニウム (C_6), プラゾシン (PRZ), Ang II拮抗薬及びバゾプレッシン (AVP) 拮抗薬を用いて検討した。実験は0.8Mと0.15M (対照) 食塩水を $1 \mu\text{l/hr}$ で脳室内投与し末梢へは Ang II及び対照を投与した群では7日目に, また1.5M食塩水を $5 \mu\text{l/hr}$ で脳室内投与した群については14日目に施行した。Ang II及びAVP拮抗薬は何れの群に対しても影響を及ぼさなかった。脳室内0.8M食塩水・末梢 Ang II投与群及び脳室内1.5M食塩水投与群は C_6 およびPRZで対照に比し有意に大きな降圧を見た。非昇圧群である脳室内0.8M食塩水・末梢0.15M食塩水投与群も C_6 により対照に比し有意な降圧があり交感神経活性の亢進が示唆された。
- ⑤①の各群で大槽より髄液を採取し Na^+ 濃度を測定したが各群間に有意な差はなかった。

(総括)

昇圧閾値量以下の脳室内高張食塩水投与と末梢へのアンジオテンシン誘導体併用投与は顕著な昇圧を惹起し、両者間に相乗的効果の存在することを示した。この昇圧は主として交感神経活性亢進によることを明らかにした。また、この高張食塩水投与は浸透圧刺激として感知される可能性を示した。本研究は食塩と Ang II の相互作用が中枢を介した血圧調節さらには、高血圧発症の上に重要な役割を果たしうることを示唆した。

論文の審査結果の要旨

本研究は、ラットにおいておのおの単独では昇圧をもたらさない中枢 (側脳室) への高張食塩水負荷と末梢へのアンジオテンシンとの併用投与により持続的な昇圧が見られ、その発現機序は末梢交感神経活動の亢進による事を明らかにした。これは、生理的にも起こりうる変動の範囲にある二つの刺激が相乗的に作用し、血圧上昇という病理的な状態を惹起しうるという事を証明した点で、今後の高血圧発症の原因解明に資するところ大であり学位の授与に値するものと考えられる。