



Title	Amino acids in the medulla oblongata contribute to baroreflex modulation by angiotensin II
Author(s)	守口, 篤
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39336
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	もり ぐち あつし 守 口 篤
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 11957 号
学 位 授 与 年 月 日	平成7年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Amino acids in the medulla oblongata contribute to baroreflex modulation by angiotensin II (アンジオテンシンⅡの圧受容体反射減弱作用における延髄アミノ酸の重要性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 矢内原千鶴子 教 授 遠山 正彌

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

延髄腹外側部 (VLM) は孤束核を介して動脈圧受容体及び心肺圧受容体の求心性神経線維の投射を受けるとともに、交感神経節前線維を脊髄中間外側核に送り、心臓血管中枢としてのみならず全身の交感神経活動を制御している中枢として重要な役割を果たしていることが近年の神経生理学的研究により明らかになってきている。心臓血管中枢として、この部位は吻側 (RVLM) と尾側 (CVLM) に主として分けられ、RVLM は交感神経活動を興奮させ、逆にCVLMは抑制させる。すなわち、RVLM は昇圧領域、CVLM は降圧領域と考えられている。現在、この部位においては興奮性アミノ酸であるグルタミン酸やアスパラギン酸、また抑制性アミノ酸であるグリシンや γ -アミノ酪酸 (GABA) が主要な神経伝達物質と考えられている。

一方、アンジオテンシンⅡによる圧受容体反射の減弱は、心臓血管中枢を介すると考えられているがその詳細な機序は未だ明らかにされていない。本研究においては、末梢静脈内に投与されたアンジオテンシンⅡの圧受容体反射に対する影響を、フェニレフリン法により調べると同時に、脳微小透析法を用いてRVLMからの各種アミノ酸放出動態を検討した。また変動が認められたアミノ酸を選択的にRVLMに灌流し、圧受容体反射に影響を及ぼすか否かを検討した。

【方法および成績】

ペントバルビタール麻酔下の雄性 Wistar ラットを人工呼吸器に装着し、大腿動静脈にカニューレを挿入した後、RVLMに脳微小透析用プローベを挿入した。

(実験1) : 術後3時間を経ってから、非昇圧量のアンジオテンシンⅡ (5.4pmol/kg/min) 或は、対照の生理食塩水を $5\mu\text{l/min}$ の速度で2時間投与し、投与前及び投与後にフェニレフリン法により血圧、心拍数の変化から回帰直線を求め、その傾き及び切片を圧受容体反射感受性の指標とした。また、RVLMに挿入したプローベを人工髄液で灌流し、灌流液を20分毎に回収して高速液体クロマトグラフィーによりアミノ酸 (グルタミン酸、グリシン、タウリン、GABA) を分離、吸光度法により定量した。

アンジオテンシンⅡの静脈内投与により圧受容体感受性 (傾き) の低下 ($-0.59 \rightarrow -0.30\text{beats/min/mmHg}$) が認められた。切片、すなわち直線の偏位は認められなかった。また、灌流液中のグルタミン酸及びグリシンの有意な増加が20分後から120分後まで認められた。これらの変化は生理食塩水を投与された対照群では認められなかった。

(実験2) : 実験1の結果からアンジオテンシンⅡ投与により放出増加したグルタミン酸及びグリシンの量をプローベの回収率を考慮した上で計算し、生理食塩水持続静注下にそれぞれを人工髄液とともに RVLN に選択的に灌流した。灌流前後で実験1と同様にフェニレフリン法により圧受容体感受性を評価した。

グルタミン酸灌流群では2時間後、直線の傾きには変化が認められなかったが切片の増加(11.8→22.5beats/min)と直線の上右方への偏位が認められた。一方、グリシンを灌流した群では回帰直線の傾きのみ変化が認められた(-0.62→-0.33beats/min/mmHg)。人工髄液のみの灌流群ではいずれの変化も認められなかった。

【総括】

非昇圧量のアンジオテンシンⅡの投与により圧受容体の感受性低下が認められ、延髄血管運動中枢からのグルタミン酸及びグリシンの放出量増加を伴っていた。またグルタミン酸の中枢への選択的投与は圧直線の偏位をおこし、グリシンの投与は圧直線の傾きを変化させた。このことから、RVLN のグルタミン酸及びグリシンが神経伝達物質として、アンジオテンシンⅡによる圧受容体感受性減弱作用に密接に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

アンジオテンシンⅡは高血圧症のみならず、心血管病変の病因、病態と深く関っている。また、血圧、交感神経調節の中枢である延髄腹外側部は、動脈圧受容体反射を介して生体内の緩衝系として、血圧の安定化、自律神経調節に寄与している。アンジオテンシンⅡはこの動脈圧受容体反射の感受性を低下させ、高血圧や心不全の病態を悪化させることが知られているが、心臓血管中枢における詳細な機序は不明であった。

本研究は、末梢に投与された非昇圧量のアンジオテンシンⅡが動脈圧受容体反射の減弱をひきおこし、その際に延髄腹外側部でのグルタミン酸及びグリシンの遊離量増加を伴っていることを脳微小透析法を用いて明らかにした。また、増加した量に相当するグルタミン酸、グリシンを直接延髄腹外側部に投与すると動脈圧受容体反射がアンジオテンシンⅡ投与時と同程度に減弱することを見出した。これらの実験的事実から、アンジオテンシンⅡによる動脈圧受容体反射の減弱に延髄腹外側部でアミノ酸神経伝達物質が深く関与していることが明らかになった。

この結果は心血管病変の病因、病態の中枢性機序の重要性を示唆するものであり、また薬剤の開発にあたっても中枢におけるアミノ酸代謝を考慮する必要があることを示唆する価値ある知見であり、学位授与に値するものであると考える。