



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | EFFECT OF PROPRANOLOL ON CENTRAL NEUROTRANSMITTER RELEASE IN WISTAR RATS ANALYZED BY BRAIN MICRODIALYSIS  |
| Author(s)    | 奥田, 直樹  |
| Citation     | 大阪大学, 2000, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/42758">https://hdl.handle.net/11094/42758</a>   |
| 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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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         | おく だ なお き<br>奥 田 直 樹  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号      | 第 15629 号   |
| 学位授与年月日    | 平成12年6月2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      | EFFECT OF PROPRANOLOL ON CENTRAL NEUROTRANSMITTER<br>RELEASE IN WISTAR RATS ANALYZED BY BRAIN<br>MICRODIALYSIS<br>(脳微小透析法によってウイスターラットにおいて検討したプロプラ<br>ノロールの中枢神経伝達物質分泌に対する作用) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 荻原 俊男<br><br>(副査)<br>教授 真下 節 教授 三木 直正  |

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

頭側延髄腹外側野 (RVLM) は交感神経節前線維に連絡があり、RVLM の刺激は血中カテコラミンの増加を伴う昇圧・脈拍増加を生じ、抑制は降圧・脈拍減少を起こす。これらより、RVLM は血管抵抗・心拍数を tonic にコントロールしている血管運動中枢とされ、アミノ酸がこの部位での主たる神経伝達物質であると考えられている。一方、広く降圧薬として使用されているプロプラノロールは脂溶性の $\beta$ 遮断剤で高い中枢移行性を示し、中枢投与により降圧を生じる。本研究では、プロプラノロールの末梢投与が RVLM におけるアミノ酸分泌に影響を与えるか否かを検討した。

#### 【方法】

RVLM へ微小透析プローブを挿入して RVLM での分泌アミノ酸を連続測定すると共に、大腿動脈カテーテルにて血圧・脈拍数測定を、大腿静脈カテーテルにて薬剤の静脈内投与を行った。ウレタン麻酔下に雄ウイスターラットを脳定位固定装置に仰臥位で固定。頸部正中を切開し、気管カニューラを挿入して人工呼吸とした。頭蓋底を露出させ、延髄部が十分に観察できるように頭蓋骨を除去した。RVLM への微小透析プローブ挿入は舌下神経第一神経根より 0.65mm 頭側、正中より 1.8mm 外側、延髄腹側表面より深さ 1.2mm の位置で行った。透析プローブはリンゲル液 1  $\mu$ l /分にて持続還流し、薬剤投与の 20 分前～0 分、0 分～20 分後、20 分後～40 分後の 3 区間に分けて透析液を収集した。透析液中のアミノ酸 (グルタミン酸、グリシン、タウリン、 $\gamma$ アミノ酪酸) を高速液体クロマトグラフィにて分離し、紫外線吸光度分析で定量した。

以下の 4 群で、薬剤投与の 20 分前から投与後 40 分まで血圧・心拍数及び透析液中アミノ酸を比較した。

- I 群: 透析プローブを RVLM に挿入しプロプラノロール (0.4mg/kg/分) を静脈内投与。n=6。
- II 群: 透析プローブを RVLM に挿入しニトログリセリン (NTG、0.02mg/kg/分) を静脈内投与。n=5。
- III 群: 透析プローブを RVLM に挿入し生理食塩水 (10  $\mu$ l/分) を静脈内投与。n=5。
- IV 群: 透析プローブを舌下神経第一神経根より 0.65mm 頭側、正中より 1.0mm 外側、延髄腹側表面より深さ 1.2mm の RVLM 外に挿入しプロプラノロール (0.4mg/kg/分) を静脈内投与。n=5。

#### 【成績】

血圧・脈拍の基礎値は各群間で有意差を認めなかった。プロプラノロールの静脈内投与はⅢ群に比して有意な血圧低下（平均血圧で投与前 $98 \pm 7.6$ mmHg、投与開始10分後 $82 \pm 2.2$ mmHg、 $p < 0.05$ ）と脈拍減少（投与前 $420 \pm 14$ beats/分、投与開始10分後 $313 \pm 13$ beats/分、 $p < 0.01$ ）を引き起こした。NTG 静脈内投与も有意に血圧を低下させ（平均血圧で投与前 $94 \pm 3.5$ mmHg、投与開始10分後 $68 \pm 3.9$ mmHg、 $p < 0.01$ ）、降圧度はプロプラノロール群よりも大であったが有意差はなかった。

各群間でアミノ酸の基礎値に有意差はなかった。プロプラノロールはⅠ群でグルタミン酸を有意に減少させたが（投与後20分～40分で前値の $72.7 \pm 6.5\%$ 、Ⅲ群に比して $p < 0.01$ ）、他のアミノ酸は変化させなかった。NTGで降圧したⅡ群やRVLM外にプローブを挿入したⅣ群ではいずれのアミノ酸も有意に変化せず、Ⅰ群でのグルタミン酸減少は、降圧に伴う非特異的変化ではなく、RVLMに部位特異的と考えられた。興奮性アミノ酸であるグルタミン酸のRVLMへの投与は昇圧を生じ、ウレタン麻醉兔においてグルタミン酸拮抗薬のRVLM内投与は降圧を起こすことが報告されている。RVLMでのグルタミン酸分泌低下は、プロプラノロールの中枢性降圧機序の一因子であると考えられた。Ⅲ群で $\gamma$ アミノ酪酸が徐々に増加したが、有意な変化ではなく、Ⅰ群及びⅡ群と比較しても有意差はなかった。

#### 【総括】

脂溶性 $\beta$ 遮断剤であるプロプラノロールの静脈内投与により、RVLMにおける興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の有意な減少が認められ、本薬剤の降圧機序には血管運動中枢に対する抑制作用が関与していると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

頭側延髄腹外側野（RVLM）は血管抵抗・心拍数を tonic にコントロールしている血管運動中枢とされ、アミノ酸がこの部位での主たる神経伝達物質であると考えられている。微小透析法は延髄スライス標本などを用いた従来の検討と異なり、in vivo での各種物質の動態を連続測定することを可能にする手法である。本研究は、RVLMにおけるアミノ酸分泌を微小透析法を用いて測定し、プロプラノロールのRVLMに対する作用を検討したものである。アミノ酸の定量解析によって、プロプラノロールの静脈内投与はRVLMにおいて部位特異的なグルタミン酸の分泌減少を引き起こすことが観察された。グルタミン酸拮抗薬のRVLM内投与によって降圧が生じることが既に報告されているが、今回の研究によって、RVLMでのグルタミン酸分泌減少がプロプラノロールの中枢性降圧機序に関与していることが示唆された。

本研究は、血圧の中枢性調節とプロプラノロールの降圧機序の理解に貢献するものであり、学位授与に値するものと考えられる。