



Title	$\alpha 2$ または $\beta 2$ 受容体作動薬投与下のラットへの歯髄刺激が循環動態におよぼす影響
Author(s)	岡本, 吉彦
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44015
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	岡本吉彦
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第17752号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学位論文名	α_2 または β_2 受容体作動薬投与下のラットへの歯髄刺激が循環動態におよぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 丹羽 均 (副査) 教授 上崎 善規 講師 中村 隆志 講師 日高 修

論文内容の要旨

[研究目的]

交感神経が興奮すると交感神経末端よりノルエピネフリン (NE) が遊離され、それが効果器に存在する α 、 β 受容体に結合し、様々な作用を引き起こす。NE の遊離は交感神経末端のシナプス前膜に存在する α_2 および β_2 受容体により制御されており、 α_2 受容体に α_2 アゴニストが作用すると交感神経刺激に対する NE 分泌が抑制され、逆に β_2 受容体に β_2 アゴニストが作用すると NE 分泌が促進される。一方、 α_2 および β_2 受容体はシナプス後膜にも存在し、それらもまた循環の制御に関与しているため、 α_2 および β_2 受容体作動薬の投与下での交感神経刺激が引き起こす循環への影響は複雑であり、報告により様々である。

本研究では、交感神経刺激としてラットの歯髄を電気刺激 (Tooth Pulp Stimulation, TPS) した場合の循環動態および自律神経活動に、 α_2 および β_2 受容体作動薬がどのように影響するかを検討した。また、高血圧自然発症ラット (SHR) と Wister Kyoto Rat (WKY) におけるその反応性の違いについても検討した。

[研究方法]

[実験1] α_2 または β_2 受容体作動薬投与下での TPS が循環動態におよぼす影響

実験には生後 13-15 週齢の雄性 SHR (n=21)、およびその対照として同週齢の雄性 WKY (n=21) を用いた。ジエチルエーテル吸入により麻酔導入後、気管切開を行い、吸入酸素濃度 30%にて調節呼吸を行った。ペントバルビタールを腹腔内投与した後、右側外頸静脈に薬剤投与のための静脈路を確保した。同側大腿動脈よりカテーテルを挿入し、観血的動脈圧を測定した。また、動脈圧波形より瞬時心拍数を測定した。下顎中切歯歯髄内にエナメルステンレス線にて作製した単極性の刺激電極を挿入し、対極は近位歯肉に挿入した。TPS は電気刺激装置を用い、2 msec、5 Hz、3 mA の刺激条件で 5 秒間行った。測定項目は収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、心的数 (HR) を測定した。

α_2 受容体作動薬としては UK14304 を、 β_2 受容体作動薬としては Clenbuterol を使用した。UK14304 の投与速度は 0.1、0.3、1.0、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とし、Clenbuterol の投与速度は 0.5、1.5、5.0、15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とした。

[実験2] ラットの TPS が血圧・心拍ゆらぎにおよぼす影響

実験には 13-15 週齢の SHR (n=20) と WKY (n=19) を使用した。実験 1 と同様にプレパレーションを行った。血圧・心拍ゆらぎの解析は wavelet 法にて行った。測定項目は SBP、DBP、HR、SBP ゆらぎの低周波成分 (SBP-LF) :

0.25-0.75 Hz)、HR ゆらぎの高周波成分 (HR-HF : 0.75-3.0 Hz) とした。なお、SBP-LF は交感神経活動の指標であり、HR-HF は副交感神経活動の指標である。TPS 直前の値と刺激開始から 20 秒後まで 1 秒ごとに比較検討した。

[実験 3] α_2 または β_2 受容体作動薬投与下での TPS による血圧・心拍ゆらぎの変化

実験方法は実験 1 に従い、加えて血圧・心拍ゆらぎを測定した。13-15 週齢の SHR (n=7) と WKY (n=7) を使用した。なお Clenbuterol の投与速度は 1.0、3.0、10、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とした。

[結果]

[実験 1 の結果]

- 1) UK14304 の投与により、SHR の TPS 前の血圧は低下したが、WKY では変化しなかった。また HR は SHR、WKY とともに UK14304 の投与により減少した。
- 2) UK14304 の少量投与 (0.1-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) により、SHR の TPS による SBP 上昇は、有意に増強されたが、大量投与 (3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) では、その効果は消失した。
- 3) WKY において、UK14304 の大量投与 (3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) は、TPS による血圧上昇を有意に抑制した。
- 4) Clenbuterol 投与により、SHR および WKY の TPS 前の血圧は低下した。一方、HR は SHR、WKY とともに増加した。
- 5) Clenbuterol (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の投与下では、SHR の TPS による SBP の上昇は増強された。

[実験 2 の結果]

- 1) SHR において、血圧は TPS の 5 秒後に最大値を示し、8 秒後には刺激直前値と有意な差は認められなくなった。SBP-LF は 3 秒後より有意な上昇を認め、11 秒後に最大値を示した。この有意な上昇は 16 秒後まで続いた。HR-HF は有意な変化を示さなかった。
- 2) WKY において、血圧は TPS の 5 秒後に最大値を示し、11 秒後には有意な変化は認められなくなった。SBP-LF は 3 秒後より有意に上昇し、10 秒後には有意な差を認めなくなった。HR-HF は有意な変化を示さなかった。

[実験 3 の結果]

- 1) UK14304 は、SHR、WKY とともに TPS 前の SBP-LF、HR-HF に影響しなかった。
- 2) UK14304 の少量投与 (0.1-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) は、SHR では、TPS により引き起こされる血圧、および SBP-LF の上昇を増強した。大量投与 (3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) では、この反応は消失した。
- 3) UK14304 は、WKY の TPS による SBP-LF の上昇を有意に抑制した。
- 4) Clenbuterol は、SHR の TPS 前の HR-HF を上昇させた。
- 5) Clenbuterol の少量投与 (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) は、SHR において、TPS により引き起こされる血圧上昇を増強したが、SBP-LF の変化には影響しなかった。
- 6) Clenbuterol は、WKY の血圧・心拍ゆらぎに影響を及ぼさなかった。

[結論]

SHR および WKY において、 α_2 または β_2 受容体作動薬投与下での TPS が循環動態および自律神経活動に及ぼす影響を検討し、以下の結論を得た。

1. SHR では、 α_2 または β_2 受容体作動薬投与下で TPS が加えられた場合、血圧の上昇効果が亢進される。
2. WKY では、 α_2 または β_2 受容体作動薬投与下で TPS が加えられた場合、血圧、心拍数の反応には特に影響を及ぼさない。
3. 高血圧症患者の歯科治療時には、 α_2 または β_2 受容体作動薬を用いた場合、痛みなどのストレスにより、血圧上昇をきたす可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、高血圧自然発症ラットと Wistar-Kyoto ラットを用い、歯髄を電気刺激した場合の循環動態および自律神経活動に、 α_2 および β_2 受容体作動薬がどのように影響するかを検討した。

高血圧自然発症ラットにおいては α_2 および β_2 受容体作動薬投与下で歯髄電気刺激を加えると血圧上昇が増強され、その変化には一部交感神経活動の変化が関与することが示唆された。

以上の研究結果は、歯髄電気刺激による循環変動に対する α_2 および β_2 受容体作動薬の関連において、重要かつ新たな知見を与えるものであり、博士（歯学）の学位に値すると認める。