



Title	Changes in Autonomic Activity and Baroreflex Sensitivity with Hypertension Process and Age in Rats
Author(s)	永井, 隆二
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44585
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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	なが い りゅう じ 永 井 隆 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 18051 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 6 月 27 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	Changes in Autonomic Activity and Baroreflex Sensitivity with Hypertension Process and Age in Rats (覚醒ラットの高血圧発生過程と加齢における自律神経系活性と圧受容体反射感受性の変化)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 堀 正二 教 授 三木 直正

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

高血圧の発症・維持と自律神経系活性の関係を解明することを本研究の目的とした。覚醒・無拘束の Wistar-Kyoto ラット (WKY)、高血圧自然発症ラット (SHR)、脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (SHR-SP) を用い、血圧、心拍数 (HR)、自律神経系活性、圧受容体反射感受性 (BRS) の加齢に伴う変化を高血圧発症過程と維持過程に別け比較検討した。

〔 方 法 〕

4～30 週齢の雄性 WKY, SHR, SHR-SP (n=6～8) を用いた。覚醒・無拘束下で、収縮期血圧 (SBP) と収縮期血圧－収縮期血圧 (SS) 間隔を、直接法にて 24 時間以上連続測定した。HR は SS 間隔より算出し、自律神経系活性は SBP と SS 間隔の変動スペクトル解析にて算出した。SBP 変動の低周波領域振幅を交感神経系活性の指標 (SBP-LF) とし、SS 間隔変動の高周波領域振幅を副交感神経活性の指標 (SS-HF) とした。これら指標の算出には、フーリエ変換を基に構築した自動雑音補正機能や代表値決定機能を有する独自のシステムを用いた。これら指標が示す生理学的機構を、コリナージックムスカリニック受容体拮抗薬メチルアトロピンとアドレナージック $\alpha 1$ 受容体拮抗薬プラゾシンを用いた薬理学的試験により推定した。BRS は、SBP を入力とし HR を出力とする線形システムと捉え、SBP と HR の低域周波数成分間の伝達関数解析により BRS を推定した。

〔 成 績 〕

メチルアトロピンは、用量依存的に SS-HF を降下させ、HR を上昇させた。また、プラゾシンは、用量依存的に SBP-LF と SBP を降下させた。SBP、HR、SBP-LF、SS-HF の週齢に伴う変化は、10～15 週齢を境に前 (第 1 相) 後 (第 2 相) 2 相に分けられた。第 1 相では週齢に伴って HR が減少し、SBP、SBP-LF、SS-HF、BRS が増大した。SBP-LF の上昇は、SHR-SP>SHR>WKY の順に大きかった。第 2 相では、すべての系統間で週齢に伴う SBP の変化はほとんど見られなかった。しかし、週齢に伴う SBP-LF と SS-HF の変化は系統間で異なっていた。SBP-LF は WKY と SHR で減少傾向にあり、SHR-SP では週齢に伴い有意に減少した。SS-HF は、ほとんどの週齢で SHR-SP が最小であった。BRS 変化の特徴は、SBP-LF や SS-HF 変化の特徴と全く異なっていた。BRS は WKY で徐々に増

加したが、SHR と SHR-SP では6週齢以前から急激に減少した。6週齢以後は、SHR と SHR-SP の BRS は WKY の BRS よりも低値で推移した。以上主要な結果は、以下の3点に要約される。〔1〕SBP、HR、交感神経系活性、副交感神経系活性の週齢に伴う変化は2つの相で構成されていた。〔2〕第1相でHRが減少し、SBP、交感神経系活性、副交感神経系活性と BRS が増大した。〔3〕第2相で、副交感神経系活性増加を伴わない交感神経系活性が明らかな減少にも関わらず、SHR-SP で高血圧が維持された。

〔 総 括 〕

SBP-LF の増加は、第1相では SBP の増加とほぼ同期した。高血圧発症の度合いと SBP-LF の増加度が同じ順序であることは、高血圧発症が交感神経系活性の増加に関係していることを示唆する。一方第2相では、SBP-LF の増加率は減少し、SBP は概ね一定値を維持した。SBP-LF と SBP には相関性が見られず、第2相での高血圧維持に交感神経系活性の寄与率が少ないと考えられた。同様の報告は、ノルエピネフリン含有量と高血圧発症の関連性を研究した報告にも見られる。SBP-LF 減少の理由は明確ではないが、本研究の結果より圧受容体反射消失の期間が SBP-LF 減少の期間と異なるため、圧受容体反射の消失が交感神経系活性の減少を引き起こしたとは考え難い。従って交感神経系活性減少の原因は、血圧上昇に対する生物学的適応の可能性が考えられる。また、SBP と SBP-LF の明暗期の相違が逆の順序であることは、明暗期の差に例えばホルモン分泌など交感神経系以外の機構が関係していることを示唆する。

副交感神経系活性の減少は特に SHR-SP において顕著であったが、その原因は明確にできなかった。しかし心臓圧受容体反射消失が副交感神経系活性の減少を引き起こしたとは考えにくい。なぜなら、洞結節を除神経してアンジオテンシンⅡやフェニレフリンで昇圧させた場合、副交感神経系活性は増加するかまたは影響されないと言う報告があるからである。

以上より、高血圧への自律神経系活性の関与は、高血圧の発症過程と維持過程に分けて議論するほうがよいと結論される。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、高血圧の発症・維持と自律神経系活性の関係を解明することである。若齢から老齢までの正常血圧ラット (WKY)、高血圧自然発症ラット (SHR)、脳卒中易発症 SHR (SHR-SP) を用い、血圧、心拍数、自律神経系活性、圧受容体反射感受性について、高血圧の発症過程と維持過程に分けて比較検討した。自律神経系活性は血圧と心拍間隔の変動スペクトル解析にて算出し、圧受容体反射感受性は血圧と心拍数の伝達関数解析を用いて推定した。これら指標の算出には、フーリエ変換を基に構築した自動雑音補正機能や代表値決定機能を有する独自のシステムを用いた。

結果は3点に要約された。(1)交感神経系活性、副交感神経系活性の週齢に伴う変化は、高血圧の発症期と維持期に相当する2つの相で構成されていた。(2)第1相で心拍数が減少し、交感神経系活性、副交感神経系活性と圧受容体反射感受性が増大した。交感神経系活性の増加率は $SHR-SP > SHR > WKY$ の順であった。(3)第2相では、副交感神経系活性は増加せず、交感神経系活性が減少した。交感神経系活性の減少率は $SHR-SP \gg SHR > WKY$ の順であった。これらのことから、高血圧発症が交感神経系活性の増加に関係していることと、高血圧の維持には交感神経系活性の寄与率が少なく、それ以外の機序が重要であることが示唆された。また、高血圧維持期における副交感神経系活性の減少は、特に SHR-SP において顕著であったが、その機序は明確でなかった。

本研究は、高血圧と自律神経系活性の関係を明らかにするために、2種類の異なった系統の高血圧モデル動物を用い、高血圧発症以前の週齢から高血圧が長期に維持された週齢まで詳細な検討を加えていること、非拘束下で直接法により測定した24時間の血圧値を解析に用いていること、自律神経系活性の評価には独自で開発したシステムを用いることで定量性を持たせていることが結果の信頼性を高めている。その結果として高血圧発症過程と維持過程で自律神経系活性の関与が変化する事実を示しており、高血圧の病態解明の上でも意義深い研究であり、学位に値するものと考えられる。