

Title	Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats
Author(s)	谷田, 守
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46142">https://hdl.handle.net/11094/46142</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	谷 田 守 <small>たに だ まもる</small>
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20071 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. (L-carnosine)によるウレタン麻醉下ラットの腎臓交感神経活動と血圧へ及ぼす影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 永井 克也  (副査) 教 授 吉川 和明 教 授 内山 安男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔 目 的 〕

我々は、哺乳類の骨格筋に含まれる dipeptide ホルモンである L-carnosine (s-alanine and L-histidine) に腎臓交感神経活動 (RSNA) 抑制を介した血圧 (BP) 低下作用があることを確認してきた。更に、仮性狂犬病ウイルスを用いた実験で、哺乳類の体内時計存在部位である視交叉上核 (SCN) のニューロンが全身の自律神経系の制御に関与することを明らかにしてきた。又、L-carnosine の高血糖抑制効果にはヒスタミン神経系の関与があることがわかっている。

本研究では、L-carnosine の自律神経を介する BP 作用メカニズムにおける SCN とヒスタミン神経系の役割について検討することを目的とした。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

実験には 12 時間毎の明暗周期下で飼育する体重約 350 g の Wistar 系雄性ラットを使用した。明期中期に urethane 麻醉下に開腹し、銀塩化銀電極を用いて腎臓交感神経活動を計測し、大腿動脈に留置したカニューレより血圧を記録した。L-carnosine は大腿静脈 (IV) 又は、側脳室 (ICV) に留置したカニューレより投与し、その後の神経活動と血圧に及ぼす効果について検討した。その結果、L-carnosine の IV 及び ICV 投与いずれでも、少量で RSNA と BP が抑制され、大量で RSNA と BP が上昇した。

次に、ヒスタミン受容体阻害剤の効果を調べた結果、diphenhydramine (ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト) の ICV 事前投与が、大量 L-carnosine による RSNA 及び BP 上昇作用を消失させ、thioperamide (ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体アンタゴニスト) の ICV 事前投与が、少量 L-carnosine による RSNA 及び BP 抑制作用を消失させることを確認した。

最後に、SCN を通電破壊したラットへの L-carnosine 投与効果について検討した結果、少量及び大量の L-carnosine を SCN 破壊ラットに IV 投与しても、RSNA と BP は変化しなかった。

#### 〔 総 括 〕

以上の結果から、骨格筋由来の dipeptide ホルモンである L-carnosine は、少量では RSNA と BP を抑制し、大量

では逆に RSNA と BP を上昇させる作用があることがわかった。又、その作用メカニズムに、SCN とヒスタミン神経系が関与している可能性が考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、哺乳類の筋肉で合成され、運動により血中に放出されると考えられる dipeptide である L-carnosine ( $\beta$ -alanine-L-histidine) の腎臓及び肩甲間褐色脂肪組織を支配する交感神経活動、血圧ならびに体温に対する効果とその機構につきラットを用いて検討したものである。その結果、(1)静脈内投与ならびに脳内投与の何れにおいても少量の L-carnosine は上記交感神経を抑制し、血圧並びに体温を低下させるが、多量の L-carnosine は逆に上記交感神経を興奮させ、血圧並びに体温を上昇させる効果を持つこと、(2)これらの L-carnosine の効果には、体内時計である視床下部視交叉上核とヒスタミン神経系が関与することを明らかにした。本論文は L-carnosine の生理作用とその機構解明に貢献するものであり、博士 (医学) の学位授与に値する。