



Title	Predominant Role of Neural Arc in Sympathetic Baroreflex Resetting of Spontaneously Hypertensive Rats : Analysis of an Open-Loop Baroreflex Equilibrium Diagram
Author(s)	佐田, 悠輔
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51970
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	佐田 悠輔
論文題名 Title	Predominant Role of Neural Arc in Sympathetic Baroreflex Resetting of Spontaneously Hypertensive Rats -Analysis of an Open-Loop Baroreflex Equilibrium Diagram- (自然発症高血圧ラットの交感神経性圧反射リセッティングにおける中枢弓の中心的役割 -開ループ圧反射平衡線図解析-)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
高血圧では心肥大や動脈硬化など心血管系の異常に注目が集まるが、実際はそればかりではない。循環調節を司る中枢神経系も深く関与している。末梢器官群と中枢神経系がどのように連関して血圧を決定しているかを解明することは、高血圧の病態理解と治療戦略において重要である。しかしながら、血圧と交感神経は動脈圧反射系のネガティブフィードバックシステムのもとに相互に影響し合う関係にある。そのため、単純に血圧や交感神経活動を測定するだけでは高血圧の病態を理解することはできない。そこで我々は、動脈圧反射系の閉じたループを外科的に開くことにより、中枢神経系（中枢弓：血圧-交感神経活動関係）と末梢器官系（末梢弓：交感神経活動-血圧関係）の特性をシステムとして同定し、それをもとに閉ループ下における血圧と交感神経活動の動作点を再現するシステム生理学を用いて高血圧の成因を解明した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
自然発症高血圧ラット（SHR）と正常血圧ラット（WKY）を用いて、αクロラロース+ウレタン麻酔下に人工呼吸管理を行い、両側頸動脈洞の圧受容器を体循環より外科的に切り離した。他の反射系の影響を除外するため迷走神経と大動脈減圧神経は頸部で切断した。両側頸動脈洞に60-220mmHgの範囲で圧入力を加え、体血圧と腹部内臓交感神経活動の応答を記録した。また、交感神経節遮断薬（ヘキサメトニウム）を投与した状態で外因性昇圧物質であるα1受容体刺激薬（フェニレフリン）を投与し、圧-交感神経活動関係を正規化した。 圧反射全体（total loop）では、頸動脈洞の圧入力に対して体血圧は逆シグモイド状に低下した。シグモイド曲線の中心点における入力圧（123.0 ± 4.0 vs 151.9 ± 7.7 mmHg, $P=0.005$）および体血圧の最小値（55.8 ± 2.7 vs 77.8 ± 3.3 mmHg, $P<0.001$）はともにSHRで高く、圧反射の高圧側へのシフトが見られた。中枢弓では入力圧の上昇に対して交感神経活動が逆シグモイド状に低下したが、中心点の入力圧はSHRで高く（128.9 ± 3.8 vs 157.9 ± 8.1 mmHg, $P<0.001$）、交感神経活動の応答幅（90.5 ± 3.7 vs 115.4 ± 7.6 % in WKY/mmHg, $P=0.011$）もSHRで有意に大きかった。末梢弓では交感神経活動の上昇に対して体血圧はほぼ直線的に上昇し、傾き（0.776 ± 0.108 vs 0.928 ± 0.054 mmHg/% in WKY, $P=0.229$）と切片（42.5 ± 3.9 vs 29.3 ± 10.3 mmHg, $P=0.251$）に有意差は認められなかった。中枢弓と末梢弓を同一平面上にプロットすると動脈圧反射の平衡線図が描写される。中枢弓と末梢弓の交点が動脈圧反射の動作点であり、閉ループでの血圧と交感神経活動を再現する。動作点の血圧（111.3 ± 4.4 vs 145.9 ± 5.2 mmHg, $P<0.001$）、交感神経活動（90.8 ± 3.2 vs 125.1 ± 6.9 % in WKY, $P<0.001$）ともにSHRで有意に高かった。	
〔総括(Conclusion)〕	
SHRの動脈圧反射特性を開ループ実験により明らかにした。SHRでは中枢弓が高（入力）圧側にシフトしていることから、SHRにおけるリセッティングは主に中枢弓の変化によるものであることが分かった。また、動脈圧受容器に十分な圧入力を加えることで、SHRにおいても血圧と交感神経活動を正常域にまで低下させることが明らかになった。本研究により、高血圧における圧反射系への介入治療の病態生理学的根拠が得られた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐田 悠輔	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学招聘教授 杉岡 勝
	副 査 大阪大学教授 坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授 岡村 康司

論文審査の結果の要旨	
高血圧に中枢神経、心血管系（末梢）のどちらの異常がより関与するか長く解明されていない。佐田 悠輔氏はシステム生理学実験によって、自然発症高血圧ラット（SHR）の血圧が高値に維持される機序を明らかにした。 高血圧および併発する交感神経過活動は動脈圧受容器反射の中枢および末梢の特性異常に起因する。佐田氏は、動物実験の倫理規定に則って行われた、麻酔下のSHRと正常血圧対照ラット（WKY）の開ループ実験により中枢と末梢の特性の個別評価に成功した。また、交感神経節遮断および$\alpha 1$受容体刺激における血圧反応をもとに、交感神経活動を群間で正規化することができた。実験データは正しく取り扱われ、得られた結果は中枢特性の変化が血圧上昇の本質であることを示した。 単一のラット高血圧モデルの発症早期での結果ではあるが、高血圧の病態の本質を明らかにする手段を提供した点は重要である。測定結果の解釈に必要であった交感神経活動の群間比較にも有用な方法を提案した。さらに現在注目されている自律神経（中枢）介入治療を支持する重要な研究である。これらの成果を考慮すると、本研究の完遂をもって佐田氏の学位の授与に値するものと考える。	