

氏名	春木 祐人		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位記授与番号	博甲第 4628 号		
学位授与の日付	平成 24 年 9 月 27 日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	血管周囲神経機能に及ぼすヒスタミン、サブスタンス P の影響に関する神経薬理学的研究		
論文審査委員	教授 宮地 弘幸	教授 田中 智之	准教授 杉本 幸雄

#### 学位論文内容の要旨

末梢抵抗血管の神経系による支配は、血圧や体温調節、組織への血流量の制御といった様々な生理応答を調節する重要な仕組みの一つである。末梢抵抗血管の緊張度は、交感神経、副交感神経、知覚神経の作用により制御される。交感神経系はノルアドレナリン、ATP、neuropeptide Y といったメディエーターを介して主として血管収縮に作用する。一方で、知覚神経系は calcitonin gene-related peptide (CGRP) を介して血管拡張性に作用する。副交感神経はアセチルコリンを介して血管拡張性に作用するが、通常はこの寄与はないか、あるいは非常に小さいことが多い。血管緊張度の調節には、これら以外のメディエーターの関与も重要であり、例えば血管内皮細胞から遊離される一酸化窒素 (NO) は強力な血管拡張因子である。

知覚神経に含有される神経伝達物質として知られる substance P (SP) は脊髄後根神経節で生合成され、神経伝達物質として作用する。SP には血管拡張性の作用があることが示唆されているが、神経系における SP の分布、血管平滑筋細胞や内皮細胞における受容体の発現など不明な点が多いことから、本研究ではラット腸間膜動脈抵抗血管の灌流標本を用いて SP の機能について検討を加えた。その結果、強力な血管拡張作用を有する CGRP が遊離している状況では、SP の影響は検出できないことが分かった。さらに CGRP の遊離、内皮細胞による影響を除去した系においても検討を行ったが、交感神経刺激による収縮作用に対して、SP による拮抗作用を見いだすことはできなかった。

ヒスタミンは主に血管周辺に分布するマスト細胞より産生され、内皮細胞の  $H_1$  受容体に作用することにより、最終的に強力な血管拡張作用を示す。モルモット心臓交感神経では、内在性のヒスタミンがノルアドレナリンと共存して、神経刺激により放出されるという報告があるが、交感神経系におけるヒスタミン合成については報告がないことから、こうしたヒスタミンは神経細胞の外部から取り込まれたものである可能性がある。そこで、第 2 章ではラット腸間膜動脈抵抗血管の灌流標本を用いて、ヒスタミンが交感神経終末に取り込まれ、神経刺激により放出され、血管反応を起こすという仮説の検証を行った。その結果、灌流されたヒスタミンが交感神経に取り込まれること、また、電気刺激により放出され、内皮細胞の  $H_1$  受容体を介して血管拡張作用を示すという可能性がそれぞれ示唆された。

SP やヒスタミンはじんま疹に代表される炎症応答への関与が推察されるメディエーターであるが、本研究の成果は神経系による血管緊張度の調節という観点から、それらの作用機序の一端を明らかにするものである。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、第一章で血管緊張度の神経支配におけるサブスタンス P の果たす役割を電気生理学的に解析し、第二章で血管周囲交感神経におけるヒスタミンの取り込みと、それを介した血管緊張度の調節に関して電気生理学的に解析したものである。結論としてサブスタンス P は血管緊張度の神経支配に関しては影響を及ぼさず、同神経との相互作用はなさそうであること、ヒスタミンがカテコラミントランスポーターを介して取り込まれて蓄積され、交感神経刺激により遊離される可能性を示唆した内容である。

本論文審査は、前回の指摘事項がどの程度勘案されて、博士論文としての完成度を高めたかに関して主査・副査の三人で実施した。提出された論文は、論文としての基本的な体裁や表現（例えば数値と単位の間の一文字空け、単位の書き方、人の表現、引用文献の記載の仕方）、不必要に長い冗長な文章の繰り返し、実験結果とは言えない内容を結果の項に記載している、誤字脱字等を含め不備が多すぎる等の指摘事項に関しては、大幅な改定がなされた。しかし、さらなる改定および修正加筆が必要と思われ、再々改定が行われた。本来なら実験によるエビデンスが必要と思える指摘項目も多かったが、春木氏のおかれている環境や状況を勘案し、論文としての完成度に焦点をあて審査を行った。

論文内容においては第一章においては、サブスタンス P が CGRP 含有神経系に何らの作用を示すはずである！等の作業仮設の妥当性を検討するための論文情報に対する補足が多少成された。また、得られた結果を発展的に展開する考察に関しても追加されていた。

第二章においては、ヒスタミンがカテコラミントランスポーターを介して交感神経に取り込まれ、蓄積され、そして交感神経刺激によって遊離するという結論を電気生理学的実験のみで言いきってしまうのには無理があり、各ステップを適切な既存論文情報を踏まえてサポートする必要があると副査の先生方から指摘がなされていた。本事項に関しても十二分に適切とは言い難いが、各ステップを繋ぎ得る先行研究を適時引用することで論理武装が行われていた。また実験に用いた薬物の濃度設定に関しても、先行研究論文報告の結果を踏まえその妥当性を示した。さらに、これらの仮説を実証するために必要な今後の研究展開に関する考察もその概略が示され、本研究領域の今後の発展展開の礎となる方向性を与えうる段階にまでは完成度を高めることが出来たと判断した。前回は口頭発表内容に関しても様々な指摘がなされたが、その結果を踏まえ、現状成果の適切なプレゼンテーションにはなっていた。これらの、およびこれまでの研究成果および努力に鑑み、審査委員会としては合格と判断した。