

ラット大脳皮質深部細動脈におけるノルエピネフリン, セロトニンに対する収縮能の検討

著者	高橋 立子
号	2962
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/21519

氏 名（本籍） ^{たか}高 ^{はし}橋 ^{りつ}立 ^こ子

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 9 6 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 3 月 5 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 25 日
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Vasoconstrictive actions of norepinephrine and
 serotonin in deep arterioles of rat cerebral
 gray matter.

（ラット大脳皮質深部細動脈におけるノルエピネ
フィリン，セロトニンに対する収縮能の検討）

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 飯 沼 一 宇 教 授 佐 々 木 英 忠

 教 授 吉 本 高 志

論文内容要旨

【研究目的】

私が診療従事している未熟児新生児領域においては、医療技術の進歩による救命率の向上に伴い、周産期脳障害の病因の解明、予防が大きな課題となってきた。脳室内出血や、未熟児の脳性麻痺の主要病因である、脳室周囲の髄鞘脱落をきたす脳室周囲白室脳症など、周産期の脳病変の多くで血流調節の未熟性がその大きな素因となっているのであろうと推察されている。これは新生児に限らず、成人においても脳血流量の調節の異常は、虚血性脳症をはじめとするさまざまな脳病変の発生に寄与していると考えられている。

しかし、これまで、実際に脳血流量の調節上最も大きな役割をはたしていると考えられている終末細動脈レベルでの、*in vitro*の血管の収縮性の検討はほとんどなされていない。従来、脳血管の反応を、直接みる実験系としては*in vitro*で単離した脳血管の反応をみる方法と*in vivo*でcranial windowにより脳表面の血管の反応をみる方法の2つが主流であった。前者の方法では検討され得る脳動脈は前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈、脳底動脈などの主幹動脈に限られていた。また後者では脳表面の軟膜動脈に限られ、脳血流量を規定する脳皮質白質内の細動脈のレベルでの検討は不可能であった。

今回、本小児科学教室で根東らによる尿細官の機能研究で用いられているmicroperfusionのテクニックを応用することにより脳皮質内の細動脈のレベルでの血管収縮能の検討を管腔側と血管外からと個別に評価することを試みた。

【研究方法】

体重300–400gのオスのwister ratをペントバルビタールの麻酔下で断頭、大脳を摘出後、実体顕微鏡下に、皮質内の20–30 μ mの血管をfoecepsをもちいて微小単離し、倒立顕微鏡上でマニピュレーターを用いて微小灌流した。

血管の片側をクランプしflowを最小限に制し、他側から30mHgの静水圧を負荷することにより、血管内腔は定常状態に保たれた。30分の安定期間をおいた後、血管径をcomputer画面上で計測した。

【研究結果】

Heppes緩衝生理食塩水内においては、血管の平均内径は $39.9 \pm 3.7 \mu\text{m}$ であった ($n=7$)。血管外より加えた 10^{-7} Mのノルエピネフリンは5分間で細動脈を内径の変化で $21.1 \pm 2.0\%$ 収縮さ

せた (n=7)。n=7の血管で、血管外から加えた 10^{-7} M から 10^{-5} M のノルエピネフリンは細動脈を dose-dependent に収縮させた。n=5の血管において、 10^{-6} M のノルエピネフリンに対する収縮能は、 10^{-8} M の、 α_1 アンタゴニストであるプラゾシンによって抑制されなかったが 10^{-6} M の、 α_2 アンタゴニストであるヨヒンビンにより著明に抑制された。n=5の血管で、血管内腔より加えた 10^{-6} M のノルエピネフリンも細動脈も内径の変化で $14.8 \pm 3.1\%$ 収縮させた。

セロトニンに対しても細動脈の収縮能が認められた。血管外より加えた 10^{-10} M のセロトニンは5分間で細動脈を内径の変化で $10.9 \pm 1.5\%$ 収縮させた (n=8)。n=8の血管で、血管外から加えた 10^{-10} M から 10^{-6} M のセロトニンは細動脈を dose-dependent に収縮させた。 10^{-6} M のセロトニンに対する収縮能は、 10^{-8} M の $5HT_2$ アンタゴニストであるケタンセリンにより著明に抑制された。

血管内腔より加えたノルエピネフリンは細動脈を収縮させたがセロトニンは内腔より加えた場合、収縮能は全く認められなかった。

【考 察】

古典的に強力な収縮物質として知られるノルエピネフリン、セロトニンが脳血管に及ぼす影響については、これまでも多数報告されている。しかし、動物の種、また脳の部位により、その結果は収縮、弛緩、不変と一定ではない。ただし実質的に脳血流を規定する細動脈レベルでの *in vitro* の検討はほとんどなされていなかった。今回の結果は、ノルエピネフリン、セロトニンともに、ラット大脳皮質における細動脈を収縮させ、脳血流減少の方向に作用することを示唆するものであった。また管腔内からと血管外からの作用を別々に検討し得たことにより、ノルエピネフリンは髄液側と血液側の両方から、セロトニンは髄液側から脳微少循環に関与していることが示唆された。ノルエピネフリン、セロトニンともに血液脳関門は通過しないとされている。しかし今回、管腔側から加えたノルエピネフリンが平滑筋を収縮させたことは大変興味深い。血管内皮細胞に存在するノルエピネフリンに対する受容体が関与するなんらかの signal transduction の存在が示唆され、さらなる今後の検討が必要である。

審査結果の要旨

新生児の脳室内出血や未熟児の脳室周囲白質脳症などの多くで血流調節の未熟性がその要因となっているであろうと推測される。また新生児に限らず、成人においても脳血流の調節の異常は、虚血性脳症をはじめとするさまざまな脳疾患の発生に寄与していると考えられる。しかし、実際に脳血流調節の主役を果たしていると考えられる終末細動脈レベルでの、*in vitro*の血管の収縮性の検討はほとんどなされていない。本研究では *microperfusion* のテクニックを応用することにより脳皮質内の細動脈のレベルでの血管収縮能の検討を管腔側と血管外からと個別に評価することを試みた。

その結果、Heppes 緩衝生理食塩水内においては、血管の平均内径は $39.9 \pm 3.7 \mu\text{m}$ であった ($n=7$)。血管外より加えた 10^{-7}M のノルエピネフリンは5分間で細動脈を内径の変化で $21.1 \pm 2.0\%$ 収縮させた ($n=7$)。7個の血管で、血管外から加えた 10^{-7}M から 10^{-8}M のノルエピネフリンは細動脈を dose-dependent に収縮させた。5個の血管において、 10^{-6}M のノルエピネフリンに対する収縮能は、 10^{-8}M の、 $\alpha 1$ アンタゴニストであるプラゾシンによって抑制されなかったが 10^{-6}M の、 $\alpha 2$ アンタゴニストであるヨヒンビンにより著明に抑制された。5個の血管で、血管内腔より加えた 10^{-6}M のノルエピネフリンも細動脈を内径の変化で $14.8 \pm 3.1\%$ 収縮させた。

セロトニンに対しても細動脈の収縮能が認められた。血管外より加えた 10^{-10}M のセロトニンは5分間で細動脈を内径の変化で $10.9 \pm 1.5\%$ 収縮させた ($n=8$)。8個の血管で、血管外から加えた 10^{-10}M から 10^{-6}M のセロトニンは細動脈を dose-dependent に収縮させた。 10^{-6}M のセロトニンに対する収縮能は、 10^{-8}M 5HT_2 アンタゴニストであるケタンセリンにより著明に抑制された。血管内腔より加えたノルエピネフリンは細動脈を収縮させたがセロトニンは内腔より加えた場合、収縮能は全く認められなかった。

本研究は脳の終末動脈でのノルエピネフリン、セロトニンの血管収縮作用を直接検討したものであり、ノルエピネフリンに対しては $\alpha 2$ 受容体を介した作用、セロトニンに対しては 5HT_2 受容体を介した作用である可能性を示唆した。またノルエピネフリンは内腔に与えても血管収縮作用が認められ、血管内皮細胞にノルエピネフリンに対する受容体が関与する何らかの情報伝達機構の存在を示唆させた。

これらは脳終末動脈の収縮機構に新しい知見を加えたものであり、医学博士の学位に値すると考えられる。