

学位論文題名

Reflex Control of Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Anesthetized Rats

(麻酔ラットにおける心臓交感神経活動の反射性制御)

学位論文内容の要旨

I 目的

心血管系制御機構において、交感神経系を遠心路とする神経性機構は、迅速かつ強力な調節系として重要な役割を果たしている。急激な循環動態変化に伴ってみられる交感神経遠心性放電の変化は、延髄腹外側部の心血管運動中枢に発生する緊張性放電が、視床下部などからの中枢性入力に加え、血管収縮機転による圧受容体負荷や急激な血圧低下による圧受容体の脱負荷といった末梢性入力によって修飾された結果と考えられる。最近、このような交感神経活動の反射性制御には臓器特異性のあることが、末梢性入力に対する交感神経間の応答性の違いから明らかにされてきた。しかしながら、腎臓および副腎交感神経とともに、心血管系の神経性制御において重要な役割を担っている心臓交感神経活動の反射性制御に関して、直接評価した報告は少ない。

本研究は、麻酔ラットにおける昇圧および急性出血に対する下心臓交感神経反射性反応を直接記録することにより、心臓への交感神経遠心路の反射性制御を評価すると同時に、これら末梢入力に対する腎臓交感神経および副腎交感神経の応答性と比較することによって、交感神経活動の反射性調節における臓器特異性を明らかにすることを目的とした。さらに、交感神経応答性の地域性に関する責任部位としての右心房内圧受容体の可能性を追究する目的で、右心房への容量負荷に対する腎臓交感神経活動および副腎交感神経活動の反射性反応を比較・計測した。

II 対象ならびに方法

体重300-400gの雄性Wistar系ラットを α -chloralose単独あるいはurethaneとの併用により麻酔し、gallamineで不動化後、人工呼吸器下の実験を行った。下心臓交感神経、腎臓交感神経および副腎交感神経をそれぞれ切離後、白金-イリジウム双極電極にて中枢側断端から遠心性放電を導出・記録した。フェニレフリンの段階的静脈内投与による急性昇圧(動脈性圧受容体負荷)および出血性低血圧(動脈性圧受容体脱負荷、心肺圧受容体脱負荷)に対する下心臓交感神経活動の反射性反応を腎臓交感神経活動、副腎交感神経活動の反射性反応と比較した。各神経の圧感受性は、反射性変動係数として神経活動変化率($\Delta\%$)/最大昇圧(Δ mmHg)の回帰直線の勾配を求め評価した。出血性低血圧に対する各交感神経反射性反応の評価は、1分間に5-10ml/kg体重相当量を経動脈性に出血させて行った。出血前の交感神経放電発射頻度を100%とし、変化率として評価した。また、両側頸部

迷走神経切除(vagotomy)あるいは頸動脈洞/大動脈神経切除(sino-aortic denervation: SAD)ラットについても出血性負荷を施し、各交感神経活動の反射性変化における求心性反射経路の検討・評価を試みた。

右心房圧受容体の負荷に対する交感神経の応答性を検討する目的で、右心房圧を計測しながら4%フィコール液を右心房内に直接注入し、段階的な容量負荷に対する腎臓交感神経活動および副腎交感神経活動の変動を計測した。容量負荷前の交感神経活動を100%として、注入1分以内の最大変化率を求めた。

データは平均±標準誤差にて表示し、多群間の平均値の差はTukeyの多重比較検定にて、2群間の平均値の差はStudentのunpaired-t 検定を用いて統計学的に判定した。有意水準としては $P<0.05$ を用いた。

III 結果

フェニレフリン昇圧に対して、下心臓交感神経活動、腎臓交感神経活動および副腎交感神経活動はいずれも低下したが、圧感受性には交感神経間で差が認められた。すなわち、下心臓交感神経活動の反射性変動係数($\Delta\%/\Delta\text{mmHg}$)は -0.49 ± 0.02 であり、腎臓交感神経活動(-1.41 ± 0.17)および副腎交感神経活動(-0.71 ± 0.13)の変動係数よりも小さく、下心臓交感神経は圧感受性がより低いことが示された。

急性出血によって、下心臓交感神経活動は腎臓交感神経活動と同様に出血量依存性に減少した。10ml/kgの出血2分後における下心臓交感神経の減少反応(出血前値の $78.2\pm5.7\%$)は、腎臓交感神経活動の反応(出血前値の $41.5\pm9.0\%$)より有意に小さかった。一方、副腎交感神経活動は出血量依存性に増加した。出血時にみられた下心臓交感神経と腎臓交感神経の抑制反応は、vagotomyによってほぼ消失したが、SAD処置によって影響を受けなかった。副腎交感神経の興奮反応はvagotomyにて減弱し、SAD処置によって消失した。

4%フィコールの右心房内直接注入によって、右心房圧は容量依存性に増加した。右心房圧を $0.23\pm0.07\text{mmHg}$ 上昇させる容量のフィコールにより、腎臓交感神経活動は $12.7\pm7.7\%$ 増加し、副腎交感神経活動は $12.5\pm6.3\%$ 減少した。

IV 考案

麻酔ラットにおける下心臓交感神経の遠心性放電活動を記録することによって、心臓交感神経活動の反射性制御を直接評価し、腎臓交感神経活動および副腎交感神経活動の反射性制御との違いを明らかにすることができた。

フェニレフリンによる動脈性圧受容体負荷に対する圧感受性には交感神経間で差が認められ、腎臓交感神経が最も高く、下心臓交感神経が最も低かった。このことは、圧-心臓反射においては交感神経より迷走神経の寄与が大であることを示唆するものと考えられる。

急性出血により下心臓交感神経活動は出血量依存性に減少したが、その程度は腎臓交感神経より軽度であり、副腎交感神経とは反応の方向性において違いを認めた。vagotomyによる心肺受容体からの求心路の切断によって、下心臓交感神経および腎臓交感神経における反応は抑制され、副腎交感神経の反応は減弱した。一方、SAD処置による動脈性圧受容体求心路の切断は、副腎交感神経の反応を抑制したが下心臓交感神経および腎臓交感神経の反応には影響を及ぼさなかった。したがって、急性出血に対する交感神経間の応答性の違いには、心肺受容体からの迷走神経を求心路とする経路が重要な役割を果たしているものと推測された。

右心房内への容量負荷によって、腎臓交感神経活動は増加し、副腎交感神経活動は減少した。この反応は出血(脱負荷)時にみられる反応と鏡像関係にあり、交感神経系の反射性

制御における臓器特異性には右心房内圧受容体が関与していることが推測された。

V 結論

動脈性圧受容体および心肺圧受容体への負荷あるいは脱負荷に対する応答性(反応の方向性あるいは感受性)には、心臓、腎臓および副腎各交感神経間で違いが存在することが明らかとなった。このことは、心血管機能制御に関与する交感神経についても、反射性制御における臓器特異性が存在することを支持する結果であった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齋 藤 秀 哉

副 査 教 授 菅 野 盛 夫

副 査 教 授 小 山 富 康

学 位 論 文 題 名

Reflex Control of Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Anesthetized Rats

(麻酔ラットにおける心臓交感神経活動の反射性制御)

麻酔ラットにおける昇圧および急性出血に対する下心臓交感神経反射性反応を直接記録することにより、心臓への交感神経遠心路の反射性制御を評価すると同時にこれら末梢入力に対する腎臓交感神経および副腎交感神経の応答性と比較することによって、交感神経活動の反射性調節における臓器特異性を明らかにすることを目的とした。

体重300～400gの雄性Wistar系ラットを α -chloralose単独あるいはurethaneとの併用により麻酔し、gallamineで不動化後、人工呼吸器下に実験を行った。下心臓交感神経、腎臓交感神経および副腎交感神経をそれぞれ分離後、白金-イリジウム双極電極にて中枢側断端から遠心性放電を導出・記録した。phenylephrineの段階的静脈内投与による急性昇圧（動脈性圧受容体負荷）および出血性低血圧（動脈性圧受容体脱負荷、心肺圧受容体脱負荷）に対する下心臓交感神経活動の反射性反応を腎臓交感神経活動、副腎交感神経活動の反射性反応と比較した。また、両側頸部迷走神経切除(vagotomy)あるいは頸動脈洞／大動脈神経切除(SAD)ラットについても出血性負荷を施し、各交感神経活動の反射性変化における求心性反射経路の検討・評価を試みた。右心房圧受容体の負荷に対する交感神経の応答性を検討する目的で、右房圧を計測しながら4%フィコール液を右心房内に直接注入し、段階的な容量負荷に対する腎臓交感神経活動および副腎交感神経活動の変動を計測した。

phenylephrine昇圧に対して、下心臓交感神経活動、腎臓交感神経活動および副腎交感神経活動はいずれも低下したが、圧感受性には交感神経間で差が認められた。腎臓交感神経あるいは副腎交感神経に比べて、下心臓交感神経は圧感受性がより低いことがわかった。

急性出血により下心臓交感神経活動は出血量依存性に減少したが、その程度は腎臓交感神経より軽度であり、副腎交感神経活動は出血量依存性に増加した。vagotomyによる心肺受容体からの求心路の切断によって、下心臓交感神経および腎臓交感神経における反応は抑制され、副腎交感神経の反応は減弱した。一方、SAD処置による動脈性圧受容体求心路の切断は、副腎交感神経の反応を抑制したが、下心臓交感神経および腎臓交感神経の反応には影響を及ぼさなかった。したがって、急性出血に対する交感神経間の応答性の違いには、心肺受容体からの迷走神経を求心路とする経路が重要な役割を果たしているものと推測された。

右心房内への容量負荷によって、腎臓交感神経活動は増加し、副腎交感神経活動は減少した。この反応は出血時に見られる反応と鏡像関係にあり、交感神経系の反射性制御における臓器特異性には右心房内圧受容体が関与していることが推測された。

以上の実験結果から、動脈性圧受容体および心肺受容体への負荷あるいは脱負荷に対する応

答性には、心臓、腎臓および副腎各交感神経間で違いが存在することが明らかになった。このことは、心血管機能制御に関与する交感神経についても、反射性制御における臓器特異性が存在することを示唆する結果であった。

審査にあたって、小山富康教授より、1.右心房への容量負荷の方法について、①フィコールを右心房に入れるとすぐ右心室に移行するのではないか。②右心房への容量負荷は静脈還流量の変化を反映するのか。③右心房への容量負荷は、右心房からの求心路を選択的に刺激することになるのか。2.angiotensin IIなどの昇圧薬でも交感神経の反射性応答に差異が起こるか。3.出血時の下心臓交感神経活動と腎臓交感神経活動の反射性応答と、副腎交感神経活動の反射性応答の方向性の違いの理由。などの質問があった。菅野盛夫教授からは1.下心臓交感神経活動の導出方法。2.腎臓交感神経活動の変化の意義、すなわち放電発射頻度だけで評価しているが、質的に違うのか。3.右心房への負荷あるいは脱負荷時における右房圧の変化時に起こる腎臓交感神経活動の変化の生理的意義。4.下心臓交感神経活動と心拍数との関係。5.心臓内の神経回路網についてなどの質問があった。齋藤秀哉教授からは、1.頸動脈洞／大動脈神経切除後には、出血による副腎交感神経活動の増加は消失した。大動脈減圧神経と頸動脈洞神経のうち、どちらの神経が主として関与しているのか。2.phenylephrine昇圧による下心臓交感神経抑制現象には、どのようなhumoral factorが関与しているのかとの質問があった。これらの質問に対して申請者はおおむね妥当な回答を行った。

本論文は、心血管機能制御に関与する交感神経活動の反射性制御には臓器特異性のあることを、末梢性入力に対する交感神経間の応答性の違いから明らかにしたものである。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。