

Title	Rostral Ventrolateral Medulla Neurons of Neonatal Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats.
Sub Title	新生児正常血圧ラット(WKY)と高血圧自然発症ラット(SHR)の延髄吻側腹外側野(RVLM) ニューロン
Author	松浦, 友一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030902-0009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Rostral Ventrolateral Medulla Neurons of Neonatal Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats.

(新生児正常血圧ラット (WKY) と高血圧自然発症ラット (SHR) の延髄吻側腹外側野 (RVLM) ニューロン)

松 浦 友 一

内容の要旨

〈緒言〉延髄吻側腹外側野 (RVLM) ニューロンは、交感神経活動や血圧調節において大きな役割を担っており、同部位にはアンジオテンシン II (Ang II) で免疫染色される神経末端やアンジオテンシン II タイプ I (AT₁) 受容体の存在が確認されている。今回、私は生後 1 から 4 日目の正常血圧ラット (WKY) と高血圧自然発症ラット (SHR) の摘出脳幹-脊髄標本を作成し、RVLM ニューロンの電気生理学的性質を比較検討した。

〈材料・方法〉生後 1 から 4 日目までの WKY と SHR の摘出脳幹-脊髄標本を作成。ホールセル・パッチクランプ法を用いて RVLM ニューロンの細胞内電位を記録した。薬理的反応を観察するために、灌流している脳脊髄液に Ang II および AT₁ 受容体拮抗薬のカンデサルタンを加えて膜電位の変化を記録した。

〈結果と考察〉WKY (n=54) と SHR (n=89) の RVLM ニューロンの細胞内電位を記録しその電気生理学的性質を比較検討した。両群のニューロンは共に、規則発火型・不規則発火型・サイレント型の 3 種類に分類された。不規則発火型ニューロンにおいては SHR の方が WKY と比較して膜電位が有意に浅く発火頻度が有意に速いことが示された。一方、規則発火型においては同様な傾向が見られたもののその差は有意ではなかった。今回の実験から、両者の血圧の差がつく前の段階から SHR と WKY の RVLM ニューロンには電気生理学的性質の違いが存在することが示唆された。

Ang II (6 μmol/L) で灌流した時、開始 1 ~ 2 分後より SHR の RVLM ニューロンは有意に脱分極し (5.4 ± 1.1 mV; n=15) 発火頻度は増加した。一方、WKY では脱分極は有意ではなかった。

カンデサルタン (0.12 μmol/L) は、SHR の RVLM ニューロンを有意に過分極させ (-3.7 ± 0.4 mV; n=14)、その発火頻度を減少させた。一方、WKY ではその反応は有意ではなかった。

0.12 μmol/L のカンデサルタンを前投与しておく、Ang II (6 μmol/L) によって引き起こされる SHR の RVLM ニューロンの脱分極は著明に抑制された (5.4 ± 1.1 mV → 1.0 ± 0.5 mV; n=7)。この結果から、SHR の RVLM ニューロンにおける Ang II の作用は AT₁ 受容体を介することが示された。

〈結論〉RVLM ニューロンの電気生理学的性質と Ang II に対する反応は、新生児の SHR と WKY で異なっていた。カンデサルタンによって SHR の RVLM ニューロンが著明な過分極と発火頻度の減少を示したことから、SHR では内因性の Ang II が RVLM ニューロンの AT₁ 受容体に結合して、WKY よりも浅い膜電位と速い発火頻度の維持に tonic に関わっていることが示唆された。SHR におけるこれらの RVLM ニューロンの性質がその後の血圧上昇に寄与していると考えられた。

論文審査の要旨

血圧調節には脳-中枢神経系がきわめて重要な役割を果たしており、とくに延髄吻側腹外側野 (RVLM) ニューロンは、交感神経活動の調節中枢として血圧調節に欠かすことができない部位と考えられている。本研究では、RVLM ニューロンの電気生理学的性質を、高血圧自然発症ラット (SHR) と対照のウイスター京都ラット (WKY) とで比較検討し、RVLM ニューロンの高血圧の発症に果たす役割を検討した。

研究は生後 1 ~ 4 日目までの WKY と SHR の摘出脳幹-脊髄標本を作成し、ホールセル・パッチクランプ法を用いて RVLM ニューロンの細胞内電位を記録し、その電気生理学的性質を比較した。その結果、両ラット群のニューロンは共に、規則発火型、不規則発火型およびサイレント型の 3 種があること、それらの中で不規則発火型ニューロンに関して、SHR の方が WKY に比し膜電位が有意に浅く、発火頻度が有意に速いことを明らかにした。規則発火型ニューロンに関しても同様の傾向がみられた。さらにアンジオテンシン (A) II あるいは A II の I 型受容体拮抗薬を加えた灌流実験で、SHR の RVLM ニューロンは A II によって有意に脱分極し、発火頻度を増加させ、WKY と明らかに異なった。一方 A II 受容体拮抗薬は、SHR で RVLM ニューロンを有意に過分極させ、発火頻度を減少させた。また SHR においてテトロドトキシンを前投与してシナプス間の結合を遮断した状態で A II を加えると、その脱分極は、前投与しない時に比し明らかに減弱した。この結果より、A II による脱分極の反応は、前シナプス性と後シナプス性の両方の要素が組み合わさっていると結論した。

このような研究に関して、まず RVLM ニューロンの規則発火型と不規則発火型の区別がはっきりしないとされた。本研究者は細胞の大きさや樹状突起の違いで鑑別できるとしたが、その区分法をしつかりと示すべきであったと助言された。次に静止電位の測定結果に関して、脱分極の大きさを問題としたが、その測定に際してどこを基準として測定したか、基準の決め方を示すべきであったと付言された。さらに WKY に比し、SHR の RVLM ニューロンが A II に対して有意に脱分極しやすい機序が問題となった。今回の研究では A II の受容体以後の過程の検討がなされておらず、ホールセル・パッチクランプ法を用いた検討だけでなく、voltage クランプ法での検討もなされるとよかったと付言された。このほかテトロドトキシンを用いて A II の脱分極の反応の機序を検討したが、テトロドトキシンの作用の特異性に問題があり、テトロドトキシンの前投与で A II の作用機序を検討することには問題があるとされた。

以上のように本研究では、RVLM ニューロンの脱分極の測定方法やこのニューロンに対する A II の作用機序の検討方法等に検討の余地が残されたが、SHR と WKY とで RVLM ニューロンの電気生理学的性質に差があることを示し、高血圧の発症における RVLM ニューロンの重要性を明らかにした点で価値ある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
生理学 岡野 栄之 解剖学 仲嶋 一範
外科学 河瀬 斌 内科学 小川 聡
学力確認担当者：北島 政樹、岡野 栄之
審査委員長：岡野 栄之

試問日：平成 15 年 5 月 19 日