

Title	高血圧自然発症ラットにおける腎交感神経活動と血圧および腎血流量の関係に関する研究
Sub Title	
Author	佐方, 克史
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.14-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0014

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.

高血圧自然発症ラットにおける腎交感神経活動と血圧 および腎血流量の関係に関する研究

佐方 克史

内容の要旨

腎交感神経活動 (RSNA) は腎循環・腎機能を巧みに調節しており、RSNAの亢進は体流量増大と総末梢血管抵抗の増加を招き高血圧をもたらす。そこでRSNAの微細な変化が血圧および腎血流量をどう調節しているか、その相関関係をスペクトル解析と伝達関数を用いて正常血圧ラット (WKY) と高血圧自然発症ラット (SHR) で比較検討した。また高血圧において、循環調節の線形性と非線形性が正常血圧と比べてどう変化しているかは明らかではない。一般に心拍変動や脳波などの非線形性が低下し複雑さが失われると、重症不整脈やけいれんが生じることが知られている。そこで非線形解析である相互情報量を用いて、神経性循環調節の線形性と非線形性がWKYとSHRでどのように異なるかを比較検討した。

(対象と方法) 15週齢の雄のWKYとSHRを用い、血圧、心拍数の他に同側のRSNAと腎血流量をステンレスワイヤー電極と超音波パルスドップラープローブにより無麻酔状態で同時記録し、2000Hzで6分30秒以上A/D変換器に取り込んだ。得られたデータを線形解析であるスペクトル解析により分析し、さらにRSNAと血圧およびRSNAと腎血流量の伝達関数 (コヒーレンス、ゲイン) を求めた。また非線形解析である相互情報量を用いて、RSNAと血圧および腎血流量の相関関係と2変量間の方向性も検討した。

(結果と考察) RSNAと血圧はSHRの方がWKYより有意に大きく、一方腎血流量は両群で差がなかった。スペクトル解析によりRSNAのピークは、0.05、0.80、1-2、6-8Hzでみられ、RSNAの1.00Hz以下の低周波成分 (特に0.05Hzと0.80Hz) が血圧および腎血流量の変動と高い相関性 (コヒーレンス) を示した。SHRではWKYと比べ、RSNAと血圧および腎血流量との伝達関数のコヒーレンス (線形性) が高く、逆にゲインは小さかった。さらに伝達関数と相互情報量を組み合わせることにより、SHRではRSNAと血圧および腎血流量の相関の線形性がWKYと比較して亢進し、非線形性は低下していることを示した。また0.10Hz未満においては、RSNAが血圧および腎血流量に先行するという圧受容器反射にとらわれない制御系を見出した。

以上の結果から、RSNAの低周波成分 (特に0.05Hzと0.80Hz) が血圧および腎血流量の変動に重要で、SHRでは血圧および腎血流量は交感神経系により大きく線形に依存しており、一方WKYは非線形性が高い、つまりより多くのシステムが作動して柔軟な調節を行っていることが示唆された。また0.10Hz未満においては、RSNAが血圧および腎血流量に先行しており、低周波領域における循環制御のリズムには中枢神経系由来の交感神経活動が関与していることが推測された。

論文審査の要旨

腎交感神経活動 (RSNA) は、腎血行動態に密接に関係し、血圧調節にきわめて重要な役割を果たしている。このようなRSNAの微細な変化が血圧および腎血流量の調節にどのように影響してくるのかより詳細に知るため、その相関関係をスペクトル解析と伝達関数を用い、15週齢のウイスター京都ラット (WKY) と高血圧自然発症ラット (SHR) で比較検討した。

その結果、SHRでは高血圧にも関わらずRSNAはWKYより大きく、腎血流には差がないこと、スペクトル解析によりRSNAのピークは、WKY、SHRとも0.05、0.80、1-2、6-8Hzでみられ、パワー値は、0.80HzにおいてSHRがWKYに比し著明に大きいことを明らかにした。またRSNAの1.00Hz以下の低周波成分 (特に0.05Hzと0.80Hz) が血圧および腎血流量の変動と高い相関性を示した。SHRではWKYに比し、RSNAと血圧および腎血流量との相関性 (線形性) が高く、非線形性は低下していることが明らかにされた。さらに0.10Hz未満では、RSNAが血圧および腎血流量に先行するという圧受容器反射にとらわれない制御系を見出した。なおこのようなSHRとWKYとの差は、l-arginine投与実験においてSHRで亢進しているRSNAは有意に抑制され、RSNAと血圧および腎血流量との相関性も有意に低くなったことから、一酸化窒素 (NO) の変化が関与している可能性を示唆した。

以上の研究に関してまず問題となったことは、15週齢のWKYとSHRを用いたことである。15週齢のSHRでは血圧がかなり高く、その影響を受けて心肥大等の器質的変化が生じているため、心臓の変化がRSNAの変化に影響している可能性があると考えた。それゆえ、血圧上昇が軽度の6-7週齢のSHRでも検討されるとよかったとされたが、この週齢での検討は技術的に実験が困難であるため、15週齢のラットでしか実験ができなかったとされた。今回の成績がSHRに特有な変化かどうか問題となったが、Dahl食塩感受性高血圧ラットにおいても類似した変化がみられたとされた。

次に今回の研究は、RSNAと血圧および腎血流量との相関をみているが、RSNAが刺激された場合に放出されるノルアドレナリンまたレニン・アンジオテンシン系の変化も合わせて検討されるべきであったと助言された。また腎内における交感神経の α および β 受容体の変化、さらに受容体後の伝達機構に関しても検討できればよかったと付言された。

このほかSHRにおけるRSNAの亢進およびRSNAと血圧や腎血流量との相関性がWKYに比し高かった原因として、l-arginineの注入実験により、その抑制がみられたことから、NOの変化が重要な役割を果たしているとしたが、その関与の詳細について論文中で十分考察すべきとされた。このほか論文の考察の書き方に問題点も指摘されたが、腎交感神経活動が先行して血圧および腎血流量の変化が生じることを明瞭にした点等で、腎と血圧調節の領域に大きく貢献す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
泌尿器科学 村井 勝 内科学 小川 聡
生理学 岡野 栄之
学力確認担当者: 北島 政樹、村井 勝
審査委員長: 村井 勝

試問日: 平成15年7月22日