

氏名・（本籍）	安屋敷 和 秀（京都府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士（論）第98号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成4年3月23日
学位論文題目	Regional Difference of Adrenoceptor Function in Cerebral Artery （アドレナリン受容体機能の脳動脈の部位による相違）
	1. Isolated Bovine Cerebral Arteries from Rostral and Caudal Regions : Distinct Response to Adrenoceptor Agonists （摘出ウシ脳動脈におけるアドレナリン作動薬作用の部位差）
	2. Regional Differences in the Response Mediated by β_1 -Adrenoceptor Subtype in Bovine Cerebral Arteries （ β_1 受容体サブタイプを介する反応のウシ脳動脈の部位による相違）

審 査 委 員	主査 教授	半 田 譲 二
	副査 教授	高 橋 三 郎
	副査 教授	戸 田 昇

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

脳底部に分布する頭蓋内血管は脳血流の調節に重要な役割を果たしている。脳の各領域の血流量は脳機能の状態に加えて、血中の化学物質や血管支配神経によって調節をうけている。ノルアドレナリンとアドレナリンは交感神経および副腎由来の血管作動物質として脳血流の調節に重要である。したがって、これらアミンに対する反応性の相違は、交感神経の活性化に伴う脳血流の分布を左右する重要な因子である。しかし、現在までその反応性の部位差を脳血管で比較した系統的な研究報告はみられない。そこで、ウシ脳の種々の部位より摘出した動脈に対してノルアドレナリンをはじめ各種アドレナリン作動性物質を投与し、反応性の部位による違いとその作用発現に関与する受容体サブタイプについて薬理学的に解析した。

〔方 法〕

屠殺場より入手したウシ脳より、頭側の動脈〔頭蓋内内頸動脈（ICA）、前大脳動脈

(ACA)、中大脳動脈 (MCA)] および尾側の動脈 [脳底動脈 (BA)、後大脳動脈 (PCA)、後交通動脈 (PCOM)] を摘出し、らせん状条片を作成した。得られた標本を 37 °C 好気的条件下の Ringer-Locke 液中に懸垂し、標本の等尺性張力変化を記録した。刺激薬の各濃度を浴槽内に累積投与して用量反応曲線を得た。また反応が一定となった後、阻害薬の存在下に同様の操作を行い、刺激薬作用の阻害薬による影響を検討した。弛緩を観察する実験では、プロスタグランジン $F_2\alpha$ を投与し血管をあらかじめ収縮させた。

〔結 果〕

ノルアドレナリン (NA) およびアドレナリンは、頭側の ACA、MCA および ICA を用量依存性に収縮し、他方、尾側の PCOM、PCA および BA を弛緩した。 β 阻害薬である propranolol 処置によりこれらの収縮は有意に増大し、弛緩は収縮に転じた。 β 受容体遮断薬処置下の ICA および ACA における NA 収縮は、PCA および BA のそれより有意に大であった。しかし、50 % 有効濃度 (EC50) は動脈間で差がなかった。 α_1 刺激薬である phenylephrine (PE) は、ACA および MCA を用量依存性に収縮したが、 α_2 刺激薬である clonidine による収縮は、最大濃度を適用してもわずかであった。ACA および MCA において、 α_1 阻害薬である prazosin は NA および PE の収縮を用量依存性に抑制したが、 α_2 阻害薬である yohimbine の処置はこれらの収縮に影響しなかった。propranolol 処置下の PCA および BA における NA 収縮もまた、prazosin により抑制され yohimbine で影響されなかった。

つづいて、 β 受容体を介する反応を比較するために、 α 阻害薬である phentolamine 処置下で実験を行った。ACA、MCA および ICA における NA 収縮は同処置によって弛緩に転じたが、PCA および BA における弛緩より有意に小であった。 β 刺激薬である isoproterenol (IP) と β_1 刺激薬である dobutamine (DOB) はともに PCOM、PCA および BA を用量依存性に弛緩したが、ICA、ACA および MCA ではほとんど弛緩を示さなかった。 β_2 刺激薬である terbutaline は PCA および BA を弛緩したが、その程度は IP および DOB の弛緩より有意に小さかった。これら β 刺激薬による弛緩の EC50 値には有意な差はみられなかった。他方、adenylate cyclase を直接刺激して cyclic AMP を増大させる forskolin は、各動脈を同程度に弛緩した。PCA および BA において、 β_1 遮断薬である metoprolol は IP 弛緩と α 阻害薬処置下の NA 弛緩を用量依存性に抑制した。 β_2 阻害薬である butoxamine はこれらの弛緩に影響を及ぼさなかった。

〔考 察〕

今回の研究より、ウシの脳の異なった部位より摘出した動脈はノルアドレナリン (NA) により明らかに異なった反応を示すことが明らかとなった。頭側の動脈は NA によって収縮し尾側の動脈は弛緩した。 β 受容体を遮断した場合、NA によりこれら動脈はすべて収縮したが、その程度は頭側の動脈において尾側の動脈よりも大きかった。ACA および MCA における α_1 刺激薬

による収縮は α_2 刺激薬によるそれよりも大きく、しかもNAおよびPEによる収縮は、ACAおよびMCAで α_1 受容体遮断により抑制され α_2 受容体を遮断しても影響されなかったことから、NAによる収縮は α_1 受容体を介して発現すると考えられる。

他方、 α 受容体を遮断した場合、NAによる尾側の動脈における弛緩の程度は、頭側の動脈のそれよりも大きく、またIPやDOBによる弛緩の程度も同様の傾向を示した。しかし、 β 受容体を介さずにcyclic AMP産生を増加するforskolinの弛緩作用には部位差はなかった。これらのことから β 受容体刺激薬による弛緩反応の部位差は、cyclic AMPの血管平滑筋作用の差に基づくのではなく、 β 受容体数の相違か、または受容体からadenylate cyclaseに至る情報伝達系の機能の違いに基づくと考えられる。さらに、 α 受容体遮断下での β_2 刺激薬による弛緩は、他の β 刺激薬(IPおよびDOB)による弛緩よりも小さく、しかもPCAおよびBAにおいては、NAおよびIPによる弛緩が β_1 受容体遮断のみによって抑制されたことから、NAによる弛緩は β_1 受容体を介して発現すると考えられる。

〔結 語〕

ウシ脳動脈にはNAに対する反応性の部位差が存在し、この差は α_1 受容体を介する収縮が頭側の動脈で強く、 β_1 受容体を介する弛緩が尾側の動脈で著しいことに基づく。このようなアドレナリン受容体機能の脳動脈における不均等な分布は、交感神経の緊張に際し、ウシ脳では血液を前頭、側頭および頭頂部より後頭部および脳幹部に多く配分し、脳神経機能の生理的調節に役立つかもしれない。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、脳の異なる部位より摘出した動脈に対して、ノルアドレナリン(NA)をはじめとする各種アドレナリン作動性物質を適用し、反応性の部位による相違とその作用発現に關与する受容体サブタイプを薬理学的に解明しようとしたものである。

ウシの脳の頭側より摘出した動脈(前大脳、中大脳および内頸動脈)は、NAの用量に応じて収縮し、尾側の動脈(脳底、後大脳および後交通動脈)は逆に弛緩した。 β 受容体を遮断すると、すべての動脈は収縮したが、その程度は尾側よりも頭側で有意に大であった。頭側の動脈における α_1 受容体刺激薬による収縮は、 α_2 刺激薬のそれより大であり、またNA収縮は α_1 受容体遮断薬で抑制されたが α_2 遮断薬で影響されなかったことから、NAによる収縮は α_1 受容体を介して発現すると考えられる。他方、 α 受容体を遮断した場合、NAや β 受容体刺激薬によりすべての動脈は弛緩したが、その程度は頭側よりも尾側で大であった。しかし、 β 受容体を介さず直接サイクリックAMP産生を増大させるフォスコリンの弛緩作用には部位差はなかった。このことから、 β 受容体刺激薬による弛緩反応の部位差は、サイクリックAMPの血管平滑筋作用

の違いによるのではなく、 β 受容体からアデニレートシクラーゼに至る情報伝達系の機能の相違に基づくと考えられる。さらに、イソプロテレノールによる動脈の弛緩は β_1 受容体の選択的遮断薬で抑制され β_2 遮断薬で影響されなかったことから、 β_1 受容体を介して発現すると考えられる。

以上の結果は、脳動脈におけるアドレナリン受容体の分布が頭側と尾側で著しく異なること、しかも、この差は α_1 受容体を介する収縮が頭側で強く、 β_1 受容体を介する弛緩が尾側で強いためであることをはじめて明らかにした。このことは、神経刺激や種々の化学物質に対する脳の部位による血管反応性の相違が、脳血流の分布を左右する重要な因子であることを示唆する興味あるものであり、博士（医学）の学位を授与するに値すると評価された。

学力の確認の結果の要旨

（学位論文の関連分野についての試問の結果の要旨）

- 1) 実験動物選択の理由および実験の方法論について、
 - 2) 組織化学および受容体結合実験より得られている報告との関連について、
 - 3) 血管反応性の左右差について、
 - 4) 血管反応性の部位差と脳循環の関連について、
- などの質問がなされ、いずれも適切な解答が得られた。

（専攻学術の試問の結果の要旨）

- 1) 実験結果から推察される臨床的側面について、
 - 2) うつ病に関する研究の方法と今後の見通しについて、
 - 3) 受容体サブタイプを同定することの意義について、
- などの質問がなされ、いずれも適切な解答が得られた。

（外国語試験の結果の要旨）

昭和62年3月9日実施の外国語試験に合格している。