

氏名・(本籍) 白石 享(滋賀県)  
学位の種類 博士(医学)  
学位記番号 博士第279号  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
学位授与年月日 平成10年3月24日  
学位論文題目 肝動脈支配神経の機能的役割

審査委員 主査 教授 前田 敏 博  
副査 教授 小玉 正 智  
副査 教授 戸田 昇

## 論文内容の要旨

### 【目的】

肝臓は肝動脈と門脈の双方から血流を受けており、血流の調節には自律神経が重要な役割を果たしている。これまで門脈血流量が肝動脈のそれに比して、圧倒的に多いことから肝動脈の重要性はあまり議論されてこなかった。しかし、肝臓移植手術後、肝動脈塞栓が生じると移植肝は致死的な肝不全を起こすことから、肝動脈を介する血液の供給が肝臓の機能を維持する上で極めて重要であると考えられる。しかし、現在までのところ、肝動脈の神経性調節の機構を系統的に解析した研究報告はみられない。そこで今回は、摘出した肝動脈を用いて神経刺激作用を有するニコチンの作用機序を解析し、支配神経による肝動脈調節の機構を明らかにしようと試みた。比較のために、摘出冠状動脈を用いて同様の検討を行った。

### 【方法】

イヌの肝門部に近い肝実質より肝動脈を摘出し、らせん状条片標本を作成ののち、内皮を除去した。標本を37°C好气的条件下のRinger-Locke液中に懸垂し、その等尺性張力変化を記録した。あらかじめ、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>を投与して収縮された標本に、ニコチンなどの作用薬を投与し、安定した反応が得られた後に各種阻害薬の影響を検討した。

### 【結果】

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>により収縮された標本にニコチンを投与すると、一過性の収縮ののち弛緩反応が認められた。この収縮は $\alpha_1$ 受容体遮断薬であるプラゾシン処置により消失し、弛緩は増大した。収縮の認められなかった標本では同処置によりニコチンの作用は増強された。弛緩反応の機序を解析するために、以下の実験はプラゾシン処置下で行った。ニコチンを投与して得られた弛緩反応は、 $\beta$ 受容体遮断薬であるチモロール処置によって有意に抑制された。この標本にCGRP<sub>1</sub>受容体遮断薬である[8-37]CGRPを処置するとニコチンによる反応はさらに抑制された。そこでNOを介する弛緩がニコチンの作用に関与するか否かを解析するために、チモロール、[8-37]CGRPの併用処置下にニコチンを投与した。この時得られた弛緩反応はNO合成酵素阻害薬であるL-ニトロアルギニン処置にて消失し、NO合成基質であるL-アルギニン大量投与によって回復した。ニコチンの弛緩作用はアトロピンの影響を受けず、ヘキサメソニウム処置にて消失した。プラゾシン処置下の標本で、ノルアドレナリンの累積投与によって強い弛緩反応が認められた。この反応は $\beta_1$ 受容体遮断薬であるメトプロロール処置により抑制されたが、 $\beta_2$ 受容体遮断薬ブトキサミンの影響を受けなかった。

他方、プラゾシンを処置したイヌ冠状動脈標本にニコチンを投与すると、肝動脈と同様の弛緩反応が認められた。この反応はチモロール処置により消失したが、L-ニトロアルギニンの影響を受けなかった。

### 【考察】

イヌ肝動脈支配神経のニコチンによる刺激は収縮に続く弛緩反応を引き起こした。プラゾシン処置が収縮を消失したことから、この反応はアドレナリン作動性神経より遊離されるノルアドレナリ

ンが $\alpha_1$ 受容体を刺激したことによると考えられる。プラゾシン処置下に得られたニコチンの弛緩作用はチモロールによって有意に抑制された。プラゾシン処置したイヌ肝動脈においてノルアドレナリンは $\beta_1$ 受容体を介して弛緩を引き起こす。したがって、ニコチンによる弛緩反応の一部は神経由来のノルアドレナリンが $\beta_1$ 受容体に作用した結果であると考えられる。CGRP $_1$ 受容体の遮断によってもニコチンの弛緩作用が有意に抑制されたことから、CGRPの遊離を介する機序も存在する。CGRPはこれまでの研究より知覚神経由来と考えられているので、ニコチンによる同神経の刺激がCGRP遊離をもたらすようである。 $\beta$ 受容体、CGRP受容体を遮断した標本に見られるニコチンの作用はL-ニトロアルギニンにより完全に消失し、L-アルギニン処置によって回復した。弛緩反応の一部に、神経でL-アルギニンより合成させ、遊離させたNOが関与すると考えられる。一方、イヌ冠動脈ではニコチンによる弛緩反応が $\beta$ 受容体遮断薬処置により消失し、NO合成酵素阻害薬の影響を受けなかったことから、その弛緩には神経由来ノルアドレナリンの $\beta$ 受容体を介した機序のみが関与すると考えられる。

#### 【結 論】

イヌ肝動脈はアドレナリン作動性神経を介して収縮するほか、同神経から遊離されるノルアドレナリンは $\beta_1$ 受容体を介して同血管を拡張する。NO作動性神経由来のNOも一部血管拡張に関与する。知覚神経からのCGRPも肝動脈拡張にあづかるようである。冠状動脈では、アドレナリン作動性神経から遊離されるノルアドレナリンの $\beta_1$ 受容体を介する機序のみが弛緩に関与する。

### 論文審査の結果の要旨

イヌ摘出肝動脈に対して、神経刺激作用を有するニコチンを適用し、その薬理作用を解析することにより、肝動脈緊張性の神経性調節機構を解明しようと試みた。

プロスタグランジンF $_{2\alpha}$ によって軽度収縮させた標本に、ニコチンを投与すると収縮及び弛緩反応が観察された。 $\alpha_1$ 受容体遮断にて収縮は消失し、弛緩は増大した。ニコチンによる弛緩は $\beta_1$ 受容体遮断によって抑制され、CGRP $_1$ 受容体拮抗薬の追加処置でさらに抑制された。残った弛緩反応はNO合成酵素阻害薬処置にて消失し、L-アルギニン投与により回復した。一方、外から投与したノルエピネフリンは $\alpha$ 遮断薬処置下の肝動脈を強く弛緩した。この弛緩は $\beta_1$ 受容体遮断で強く抑制され、 $\beta_2$ 受容体遮断の影響を受けなかった。

本研究は、イヌ肝動脈の緊張性が収縮性ならびに拡張性神経により調節され、収縮にはノルエピネフリンによる $\alpha_1$ 受容体刺激が、弛緩にはノルエピネフリンを介する $\beta_1$ 受容体刺激に加えてCGRPとNOが関与することを初めて明らかにした。このことは、肝血流の生理的調節における支配神経の重要性を示唆するものであり、博士(医学)の学位に値すると認められた。

なお、本学位授与申請者は、平成10年2月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。