

氏名(本籍)	やま だ まさ み 山田 雅巳 (兵庫県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 1,727 号		
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	Novel neurogenic regulation of skeletal muscle circulation in the rat hindlimb (ラット下肢骨格筋における新しい神経性血流調節機構)		
主 査	筑波大学教授	薬学博士	相 良 悦 郎
副 査	筑波大学教授	医学博士	大 野 忠 雄
副 査	筑波大学教授	医学博士	杉 下 靖 郎
副 査	筑波大学客員教授	医学博士	竹 中 登 一
	(山之内製薬株式会社)		
副 査	筑波大学助教授	薬学博士	幸 田 幸 直

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

運動により骨格筋が持続的に収縮すると、その後に顕著な血流増加反応が認められる。この血流増加反応は活動組織の酸素要求に応える合目的な反応であり、末梢血管抵抗の減少、すなわち血管拡張に起因すると考えられている。血流増加反応の主なメカニズムとして、骨格筋の収縮によるアデノシン等の代謝性血管拡張物質の遊離が提唱されているが、血管拡張性神経が関与している可能性も示唆されており、その詳細は不明である。

近年、著者らを含むいくつかの研究グループによる、強力な血管拡張性ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を含む神経が、様々な血管の周囲に密に存在していることが明らかとなった。そこで、本研究では骨格筋収縮後の血流増加反応における CGRP 含有神経の関与を検証した。

### (対象と方法)

ラットをウレタン麻酔し、総腸骨動脈にセットしたパルス・ドップラー血流計により下肢の血流を測定した。下肢骨格筋の強縮を引き起こす条件 (10 Hz, 60 sec) で坐骨神経を刺激した。運動神経—骨格筋の神経伝達を遮断する d-ツボクラリンを前投与し、神経刺激による下肢の強縮、血流増加反応を観察した。さらに、種々の内因性血管拡張物質の関与について拮抗薬を用いて薬理的検討を試みた。血流増加反応への血管拡張性神経の関与について局所麻酔薬のリドカイン及び知覚神経の神経毒であるカプサイシンを用いて検討した。

次に、骨格筋の強縮により知覚神経の末梢端から CGRP が遊離するメカニズムについて検討した。骨格筋収縮後の静脈血を総腸骨静脈から採取し、血中の pH, PO<sub>2</sub>, Pco<sub>2</sub>変化を調べた。続いて、NaHCO<sub>3</sub>による血流の増加反応が、テトロドトキシン、カプサイシン、CGRP (8-37) によって影響されるか否か検討した。

### (結果)

坐骨神経の刺激により刺激終了後より数分間持続する血流増加反応が認められた。d-ツボクラリンの前投与により、神経刺激による下肢の強縮および血流増加反応は共に消失した。内因性血管拡張物質の関与について拮抗薬を用いて検討したところ、この反応へのコリン作動性ムスカリン様受容体、アドレナリン作動性β受容体、プロスタグランジン類、Nitric Oxide、アデノシンの関与は否定された。局所麻酔薬のリドカイン及び知覚神経

の神経毒のカプサイシンは、いずれも骨格筋の収縮には何ら影響を与えず、それに続く血流増加反応を大きく抑制した。CGRP 受容体拮抗薬の CGRP (8-37) は血流増加反応を抑制した。この抑制作用は血流増加反応の持続相に対して顕著であった。

坐骨神経刺激により静脈血中の CGRP 濃度が有意に上昇した。さらに、CGRP の動脈内投与により、下肢の持続的な血流増加反応が惹起された。神経刺激により、 $PcO_2$ のみが著しく上昇したため、 $NaHCO_3$ の下肢動脈内への局所投与により  $PcO_2$ の上昇を誘導したところ、骨格筋収縮による反応と類似の持続的な血流増加反応が観察された。この  $NaHCO_3$ による血流増加反応は、テトロドトキシン、カプサイシン、CGRP (8-37) により有意に抑制された。さらに、 $NaHCO_3$ 投与により静脈血中の CGRP 濃度が有意に上昇した。

(考察)

坐骨神経刺激により血流増加反応が認められたが、血圧および心拍数が変化しないことから末梢部の血管抵抗の低下が起きていると考えられた。カプサイシンは骨格筋の収縮には何ら影響を与えず、それに続く血流増加反応を大きく抑制したことから、血流増加反応にカプサイシン感受性知覚神経が関与していることを示唆した。

CGRP の受容体拮抗薬である CGRP (8-37) が血流増加反応を抑制すること、坐骨神経刺激後に静脈血中の CGRP 濃度が有意に上昇すること、CGRP の動脈内投与により下肢の持続的な血流増加反応が惹起されることから、下肢骨格筋の強縮によりカプサイシン感受性知覚神経の末梢端から血管拡張性神経ペプチドである CGRP が遊離され、その結果、局所での血管拡張が起こることを示唆した。

$NaHCO_3$ の下肢動脈内への局所投与により  $PcO_2$ を上昇させると、骨格筋収縮による反応と類似の持続的な血流増加反応が観察されたこと、この  $NaHCO_3$ による血流増加反応は、テトロドトキシン、カプサイシン、CGRP (8-37) により有意に抑制されたこと、さらに  $NaHCO_3$ 投与により静脈血中の CGRP 濃度が有意に上昇したことから、骨格筋収縮による血流増加反応には  $PcO_2$ の上昇が密接に関係しており、この  $PcO_2$ の上昇により、カプサイシン感受性知覚神経の末梢端から CGRP が遊離されることが示唆された。

骨格筋の持続収縮により生じた  $CO_2$ がカプサイシン感受性知覚神経を興奮させ、その血管周囲末梢端から CGRP が遊離することにより血管が拡張し、血流増加をもたらすという新しい神経性の局所血流調節機構の存在が明らかになった。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

運動により骨格筋が持続的に収縮すると、その後に顕著な血流増加反応が認められる。この血流増加反応の主なメカニズムについては、骨格筋の収縮による代謝性血管拡張物質の遊離や血管拡張性神経の関与などが示唆されてきたが、その詳細は解明されていなかった。

本論文は、著者の所属する研究グループが明らかにした強力な血管拡張性ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が、骨格筋収縮後の血流増加反応に関与しているという仮説をたて、ラットでの *in vivo* の実験によりこの仮説を検証したものである。

本研究により、骨格筋の持続収縮により生じた  $CO_2$ がカプサイシン感受性知覚神経を興奮させ、その血管周囲末梢端から CGRP が遊離することにより血管が拡張し、血流増加をもたらされるという、新しい神経性の局所血流調節機構の存在が明らかになった。このことは、運動による骨格筋の持続収縮に引き続いて生じる顕著な血流増加反応のメカニズムに血管拡張性神経の関与があることを解明したもので、極めて有意義な研究であると高く評価できる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。