

## 論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成10年度博士課程 入学

氏名 秋田 恵

指導教官名 局 博一

論文題目 動脈硬化症ウサギにおける神経性循環調節機能に関する研究

循環機能は生命に直結する基幹的な役割を果たしているため、循環機能を正常に保つことは生体の恒常性を維持する上で極めて重要である。循環調節は生体内部の様々な機構から成り立っているが、中でも神経性調節機構は主要な役割を担っている。このため各種の循環器病態において発現する神経性調節機構の変化や状態を明らかにすることは、その病態の解明に役に立つばかりでなく、本来持っている正常な循環調節機構の本質を見極める上でも重要である。本研究は、循環機能の恒常性維持あるいはその破綻に関わる神経性調節機構の役割を知るために、動脈硬化症のモデル動物として知られる KHC ウサギを用い、各種の実験条件下における循環動態の変化とそれに関与する神経性調節機構の性状を明らかにするために行われた。本研究では KHC ウサギの動脈硬化病変の進展の程度を考慮して、全体を通して 5 カ月齢と 10 カ月齢の 2 群を設定し、対照の正常動物である同月齢の JW ウサギと比較検討した。

まず第二章では、加齢に伴う心機能変化の一端を知る目的で、50 カ月齢以上の高齢 JW ウサギと 5 カ月齢および 10 カ月齢の KHC ウサギの心電図変化について 5 カ月齢および 10 カ月齢の正常 JW ウサギと比較した。その結果、高齢ウサギの心電図には期外収縮を中心とした不整脈が

多数観察され、さらに JW ウサギと比べて RR 間隔のばらつきの減少と QT 間隔のばらつきの増大が見られた。KHC ウサギには記録期間中に不整脈は観察されなかったものの、高齢ウサギと同様に JW ウサギと比べて RR 間隔のばらつきの減少と QT 間隔のばらつきの増大が観察された。この傾向は加齢に伴いより顕著となった。これらの現象は KHC ウサギにおいて自律神経系による心拍の調節機構に何らかの異常が存在することや、心室筋の再分極過程における不安定性が存在することを示唆している。

第三章では、テレメトリー法を用いて 5 カ月齢および 10 カ月齢の KHC ウサギの心拍数、血圧、体温および活動量の長時間記録を行い、それらの日内変動の特徴を明らかにした。JW ウサギでは心拍数、体温および活動量が暗期に高くなる夜行性のパターンが観察された。しかしながら、KHC ウサギにおいては 5 カ月齢における心拍数と 10 カ月齢における心拍数および活動量が明期に高くなる日内変動を示した。さらに JW ウサギでは加齢に伴って心拍数が低下したが、10 カ月齢の KHC ウサギでは同月齢の JW ウサギに比べて心拍数が高い傾向が観察された。一方、血圧はすべての群において明瞭な日内変動を示さなかった。また 10 カ月齢の KHC ウサギの脈圧は同月齢の JW ウサギに比べて大きかった。さらに KHC ウサギにおける血圧の短期変動（血圧値の一時間内の標準偏差）は 5 カ月齢に比べて 10 カ月齢で増大する傾向が見られた。

KHC ウサギの加齢に伴う上述の心機能や血圧の変化は自律神経系機能における何らかの変化を反映していることが推測された。このため第四章では KHC ウサギの自律神経系機能の変化に関して多面的な分析を試みた。その結果、5 カ月齢の KHC ウサギにおいては副交感神経活動を反映する LF 成分および HF 成分のパワー値は他群に比べて有意に高値を示すことが明らかとなった。さらに LF/HF 比は同月齢の JW ウサギおよび 10 カ月齢の KHC ウサギに比べて低い傾向が見られた。このことは 5 カ月齢の KHC ウサギでは副交感神経系が比較的優位な状態にあることを示すものと考えられた。一方、10 カ月齢の KHC ウサギでは LF/HF 比が同月齢の JW ウサギと比べ有意に高く、また 5 カ月齢の KHC ウサギと比べても高い傾向にあったことから、KHC ウサギは加齢に伴い自律神経系のバランスが交感神経系優位な状態に変化することが示唆された。10 カ月齢の KHC ウサギでは安静時心拍数が他群と比べて有意に高いことも示された。さらに、自律神経遮断薬（アトロピンおよびプロプラノロール）投与による心拍数変化から自律神経緊張度の算出を行った結果、5 カ月齢の KHC ウサギにおける正味の自律神経緊張度は、同月齢の JW

ウサギと比べてより副交感神経緊張型であった。JW ウサギでは加齢に伴って正味の自律神経緊張度には変化が示されなかったのに対し、KHC ウサギにおいては加齢に伴って副交感神経緊張度が有意に低下した。心臓の固有心拍数 (IHR) は、KHC ウサギにおいては加齢が進んでも高値で維持された。5 カ月齢の KHC ウサギにおいては副交感神経活動が高いために、この高い IHR に対して安静時心拍数 (CHR) が低く保たれているが、副交感神経活動が減弱し相対的に交感神経系が優位な状態になることが 10 カ月齢の KHC ウサギにおける CHR の上昇に関与しているものと考えられた。またテレメトリー法を用いた自由行動下の長時間心電図記録をもとに心拍変動解析を行い、自律神経系機能の日内変動を調べた。JW ウサギおよび 5 カ月齢の KHC ウサギにおいては自律神経系機能に心拍数の日内変動に一致した変動が観察されたが、10 カ月齢の KHC ウサギにおいては明瞭な日内変動は認められず、自律神経系機能に何らかの変化が生じている可能性が推察された。KHC ウサギで見られた上述の自律神経系機能の変化は動脈硬化症の進展に密接に関連していると考えられた。

一方、KHC ウサギにおいては生後 3 カ月齢ごろより大動脈弓などに動脈硬化性の病変形成が認められ、加齢とともに末梢部位へと進展することから、圧反射機能の変化が自律神経系やそれに制御される循環動態にも影響を及ぼすと考えられる。そこで、第五章では KHC ウサギにおける動脈圧反射機能の特徴を明らかにする目的で、以下の実験を行った。まず血管作動薬 (ニトロプルシドおよびフェニレフリン) 投与による血圧変化に対する反射性の心拍反応を評価した。10 カ月齢の KHC ウサギでは他群に比べて降圧時および昇圧時ともに血圧変化量に対する心拍数の変化量が減少した。このことから圧反射機能の低下が明らかとなった。急速少量脱血による血圧低下に対する急速血圧調節能の評価では、5 カ月齢および 10 カ月齢の KHC ウサギにおける開ループゲイン (G) は同月齢の JW ウサギと比べて有意に低値を示した。また KHC ウサギにおいては加齢に伴って G 値の低下が見られた。このことから、KHC ウサギでは急速血圧調節能が低下しているが、その低下は加齢に伴ってより強調されることが示された。つぎに、大動脈神経切断および総頸動脈閉塞による反射性の血圧上昇により大動脈圧受容器および頸動脈洞圧受容器のそれぞれの機能について評価を行った。KHC ウサギにおいては大動脈圧受容器機能の低下が示されたが頸動脈圧受容器の機能には顕著な変化が生じていないことが明らかとなった。

以上の結果から、KHC ウサギにおける粥状動脈硬化の進展には圧反射機能の低下が密接に関

連していることが明らかとなり、また、この機能低下は循環動態や自律神経系機能にも変化をもたらしている重要な要因であると考えられた。

最後に、近年、動脈硬化抑制作用などの様々な生理作用を持つといわれ注目されているカカオポリフェノール（CLP）の動脈硬化症の進展に与える影響と、それに関連する循環機能への影響を明らかにするための実験を行った。テレメトリー法を用いた長期間にわたる観察で CLP を KHC ウサギに長期間にわたって投与した場合、活動量には影響が生じなかったが心拍数と血圧には有意な低下がみられた。また加齢に伴う脈圧の上昇と血圧の短期変動の増大が有意に抑制された。さらに CLP 投与により自律神経系機能にも変化が見られた。すなわち CLP 投与開始から2カ月目では対照群と比べて交感神経系活動が優位になり、6カ月目では対照群と比べて副交感神経活動が増大する傾向が示された。このことから CLP の長期間投与により、KHC ウサギの加齢に伴う副交感神経系機能の低下が抑制されると考えられた。また、この効果は上述の CLP 群における加齢に伴う心拍数の低下を裏付けると考えられた。一方、CLP の投与は KHC ウサギにおける粥状硬化病変の進展を抑制した。CLP 群では加齢に伴う圧反射機能の低下を抑制することが確認されたが、圧受容器近傍の粥状硬化病変の抑制がこの作用に関与しているものと考えられた。次いで、CLP の持つ抗酸化作用に注目して KHC ウサギの血中 LDL 酸化に対する CLP 投与の影響を検討した結果、LDL の酸化は抑制される傾向を示したものの、その効果はそれほど劇的ではなかった。このため CLP 投与による動脈硬化の進展抑制作用にはその抗酸化作用の貢献度はそれほど大きいものではなく、むしろ他の原因による血圧低下などの循環機能の変化がより貢献している可能性が考えられた。

以上を総合して考えると、動脈硬化症においては粥状硬化性病変に起因する血管壁の力学的変化や大動脈圧受容器を介した神経性調節機構に障害が起こるため、その代償性過程が循環動態の変化や自律神経系機能の経時的な変化として表れるものと考えられた。しかしながら、その反面それらの調節機構の変化が動脈硬化病変の進展をさらに憎悪するという悪循環が成立することが示唆された。本研究により動脈硬化症の進展と循環調節機構の変遷の関連性の一端を示すことができた。この結果は循環調節からみた動脈硬化症やそれに付随する重篤な疾患の予防および治療を考える上で有益な情報を提供するものと思われる。