

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 秋田 恵

本研究は、循環機能の恒常性維持における神経性調節機構の役割を明らかにするために、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、各種の実験条件下で循環動態の変化を調べたものである。

まず、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を調べた。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。この傾向は加齢に伴いより顕著となった。

ついで、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、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 ウサギの脈圧およびその短期変動は同月齢の JW ウサギに比べて大きかった。

つぎに、自律神経系機能の変化を心拍間隔パワースペクトラムの LF 成分および HF 成分ならびに自律神経作用薬の効果にもとづいて解析した。その結果、5 カ月齢の KHC ウサギでは副交感神経系が優位な状態にあることや、KHC ウサギで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。また、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、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では、10カ月齢のKHCウサギにおいては明瞭な日内変動が消失することが示された。

ついで、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および急速少量脱血に対する急速血圧調節能の評価を行ったところ、5カ月齢および10カ月齢のKHCウサギでは開ループゲイン(G)が同月齢のJWウサギに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。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、また、この低下は循環動態や自律神経系機能にも変化をもたらす重要な要因であると考えられた。

最後に、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るカカオポリフェノール（CLP）の循環機能への影響を明らかにするための実験を行った。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。さらに自律神経系機能は、投与の6カ月目で対照群に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。一方、組織学的検査ではCLPの投与によりKHCウサギにおける粥状硬化病変の進展が顕著に抑制された

上記の成績から、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。

以上を要するに、本論文は動脈硬化症の進展と神経性循環調節機構の変化との関連性を実験的に証明したものであり、その成果は学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって、審査員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。