

[ 別紙 2 ]

## 審査の結果の要旨

氏名 藤田 恵

本研究は食塩感受性高血圧における中枢性昇圧機構に関し、末梢において降圧作用を有する生理活性物質アドレノメデュリンの中枢における役割を、アドレノメデュリンノックアウトマウスを用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 麻酔下マウスにおいて、高張食塩水側脳室投与は用量依存性の交感神経活動の亢進と昇圧をもたらす。高食塩食アドレノメデュリンノックアウトマウスにおける血圧・交感神経活動の用量反応曲線は他の3群のマウス（普通食野生型マウス、高食塩食野生型マウス、普通食アドレノメデュリンノックアウトマウス）と比較し有意に上方にシフトしていた。無麻酔無拘束のマウスにおいても、高張食塩水側脳室投与に対する血圧上昇反応は同様の結果を示した。よって、食塩負荷による交感神経活動亢進を介した中枢性昇圧反応に内因性アドレノメデュリンが拮抗している可能性が示された。
2. 高張食塩水の側脳室投与前に、抗酸化剤である 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (Tempol) または Tempol と構造的に類似しているが抗酸化作用の少ない別のニトロ酸化化合物である 3-carbamoyl-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrroline-N-oxyl (3CP) を前投与し、その効果を観察した。野生型マウスにおいて、3CP 前投与では、上記1の結果と同様に高張食塩水側脳室投与に対し血圧上昇、交感神経活動亢進が認められたが、3CP と同等量の Tempol の前投与によりその反応が抑制された。アドレノメデュリンノックアウトマウスでも高用

量の Tempol により反応が抑制された。食塩負荷による中枢性交感神経活動亢進を介した血圧上昇反応に酸化ストレスが関与し、脳内のアドレノメデュリンは抗酸化作用によりこの反応に拮抗している可能性があることが示された。

3. 中枢性代謝循環調節を担っていると考えられている視床下部を摘出し、Lucigenin 化学蛍光発光法により活性酸素種産生量を測定した。高張食塩水曝露時の活性酸素種産生量は生理食塩水曝露時や浸透圧の同じ硝酸リチウム曝露時と比較し有意に大きい結果が得られたため、高張食塩水曝露時の活性酸素種産生量を 4 群のマウスで比較検討したところ、高食塩食ノックアウトマウスにおける産生量は、野生型マウスと比較し有意に大きかった。したがって、高食塩食ノックアウトマウスでは内因性アドレノメデュリンが不足しているために、高張食塩水負荷による酸化ストレスを抑制することができないと考えられた。

以上、本論文は、脳内の内因性アドレノメデュリンが抗酸化作用により中枢神経系に影響し交感神経活動抑制を介して、食塩感受性高血圧に対する拮抗因子の一つとして働く可能性のあることを明らかにした。本研究は、中枢における内因性アドレノメデュリンの循環調節機構における役割を初めて検討したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。