

氏 名 (本 籍)	赤 堀 浩 也 (滋 賀 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 3 5 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 1 9 年 3 月 2 6 日
学 位 論 文 題 目	Transient Receptor Potential Vanilloid 1 antagonist, capsaizepine, improves survival in a rat hemorrhagic shock model  ( TRPV1 拮 抗 剤 である カ プ サ ゼ ピ ン の 、 ラ ッ ト 出 血 性 シ ョ ッ ク モ デ ル 生 存 率 改 善 効 果 の 検 討 )
審 査 委 員	主 査 教 授 野 坂 修 一 副 査 教 授 松 浦 博 副 査 教 授 松 田 昌 之

## 論文内容要旨

*整理番号	540	(ふりがな) 氏名	あかぼり ひろや 赤堀 浩也
学位論文題目	<p>Transient Receptor Potential Vanilloid 1 antagonist, capsazepine, improves survival in a rat hemorrhagic shock model</p> <p>(TRPV1 拮抗剤であるカプサゼピンの、 ラット出血性ショックモデル生存率改善効果の検討)</p>		
<p>【目的】</p> <p>Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV 1) 受容体は一次求心性知覚神経末端に存在し、様々な心血管系作用に関与することが知られている。近年、出血性ショック (Hemorrhagic shock; HS) モデルにおいてその病態生理、特に血圧低下に対して、内因性アナンダマイドがカンナビノイド受容体を介して関与することが報告された。内因性アナンダマイドは TRPV1 受容体にも作用することより、ラット HS モデルを用いて、TRPV 1 拮抗剤であるカプサゼピン (CPZ) の投与によって生存率や血圧改善等の可能性、並びに TRPV1 の作用機序について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>CPZ 投与時期や容量を変えて、HS 後の 24 時間生存率評価を行った。血圧や心拍数、低血圧を維持する為に要する脱血量変化、動脈血液ガス分析・カテコラミン濃度について検討した。血液中カテコラミン濃度変化が、中枢神経系のカテコラミン関連ニューロンを介する反応であることを同定するために、脳幹に存在する Rostral Ventrolateral Medulla (RVLM) 領域における Fos とチロシンヒドロキシラーゼ (TH) による 2 重免疫化学染色を行った。</p> <p>【結果】</p> <p>平均血圧 30mmHg・90 分間の HS モデルに対し、CPZ を HS 開始 30 分後に静脈投与することにより、容量依存性に生存率改善を認め、5<math>\mu</math>mol/kg 投与で 24 時間生存率は 80%と、有意に改善効果を認めた(コントロールは 10%)。CPZ 投与により、平均血圧を 30mmHg に維持するために要した脱血量の増加効果の他にも、HS 後の昇圧効果と代謝性アシドーシス改善、並びに血液中カテコラミン濃度の上昇抑制効果を認めた。RVLM 領域の 2 重免疫化学染色にて、活性化された TH ニューロンの割合が同量の CPZ 投与により有意に抑制された。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

**【考察】**

HS 下に産生される、アナンダマイドをはじめとする内因性の TRPV1 受容体のリガンドが、HS の病態生理に TRPV1 活性化を介して関与する可能性が示唆された。TRPV1 が存在する CSSN(Capsaicin sensitive sensory nerve)には、中枢神経系を介した求心性作用と末梢神経系を介した遠心性作用が報告されている。HS 下に活性化される TRPV1 が、延髄に存在するカテコラミン関連ニューロンを介して交感神経系に作用する機序が考えられた。CPZ を投与することにより、HS 後のカテコラミン過剰分泌抑制効果とともに、代謝性アシドーシスと生存率改善効果を認めた。以上より、TRPV1 が HS 病態下の心血管系制御に少なくとも一部は関与する可能性、並びに CPZ 投与が臨床的に今後有用な治療の一つになり得る可能性が示唆された。

**【結論】**

CPZ 投与により、HS 後の 24 時間生存率が改善した。この効果に少なくとも RVLM 領域のカテコラミンニューロンを介する機序が考えられた。そして CPZ が HS において有用な治療薬となり得る可能性が示唆された。

### 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	540	氏名	赤堀 浩也
------	-----	----	-------

(学位論文審査の結果の要旨)

本研究は、動物モデルにおいて出血性ショックによる心血管系反応の機序に Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) が関与しているか否かを検討したものである。

ラット出血性ショックモデルにおいて、TRPV1 拮抗剤である Capsazepine (CPZ) 投与により、ショック後の血圧の上昇、有効循環血液量の相対的な増加、及び代謝性アシドーシスの改善を認めた。また、血中カテコラミン濃度の低下と Rostral ventrolateral medulla 領域のカテコラミン作動ニューロン活性化の抑制を認めた。さらに 24 時間生存率が改善した。

本論文は、TRPV1 が出血性ショックの病因に関与することを初めて明らかにするとともに、CPZ が有効な治療薬の一つになり得る可能性を示唆したものである。よって博士(医学)の学位を授与するに値すると評価された。

なお、本学位授与申請者は 2007 年 2 月 1 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。

(平成 17 年 2 月 2 日)