

氏 名	小 川 富美雄
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 7 4 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 9 月 8 日
学 位 論 文 題 目	Effect of Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Increase in Nasal Mucosal Blood Flow Induced by Sensory and Parasympathetic Nerve Stimulation in Rats (ラット知覚神経、副交感神経電気刺激における鼻粘膜血流増加の変化 - NO 作動性神経の関与 -)
審 査 委 員	主 査 教 授 工 藤 基 副 査 教 授 村 上 節 副 査 教 授 鳥 居 隆 三

論文内容要旨

※整理番号	378	(ふりがな) 氏名	おがわ ふみお 小川 富美雄
学位論文題目	Effect of Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Increase in Nasal Mucosal Blood Flow Induced by Sensory and Parasympathetic Nerve Stimulation in Rats		
<p>【研究の目的】</p> <p>鼻粘膜血流は内因性・外因性物質、全身の循環動態ならびに神経系などの様々な因子により調節されている。神経性調節のうち自律神経や三叉神経が鼻粘膜血流 (NBF) の調節に強く関与し、鼻汁分泌や鼻粘膜の腫脹に関与していると考えられる。中でも副交感神経は鼻汁分泌や鼻粘膜腫脹を介してアレルギー性鼻炎の病態に深く関わっていることが知られている。副交感神経は上唾液核を起始とし、翼突管神経を經由して、翼口蓋神経節 (SPG) でシナプスを形成し、SPG 由来の節後線維が鼻腔に分布している。ネコやイヌの副交感神経の電気刺激により NBF の増加が観察され、NO が非コリン性の拡張性神経伝達物質として働くことが報告されている。また、ラットでは SPG 由来の副交感神経を電気刺激することにより脳血流増加が観察され、この血流増加に NO 作動性神経が関与していることが報告されている。NO は強力な血管拡張作用を有するオータコイド或いは神経伝達物質であり、血管内皮や NO 作動性神経の神経終末において NO 合成酵素 (NOS) により産生される。そこで、今回我々は、既報と同様の手技にのっとり、ラットの副交感神経を電気刺激した時の NBF の変化を、レーザードップラーを用いて測定し、血流変化における NO の関与について検討した。更に、定常状態における NBF の調節機構についても検討した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>実験には Wistar 系ラットを用いた。気管切開を行い人工呼吸器に接続した。気道分泌並びに迷走神経反射を抑制するためアトロピンを全身処置した。右眼窩内側を切開し、SPG から鼻腔に分布する三叉神経第 1 枝の分枝である鼻毛様体神経 (NCN) が形成する神経束を顕微鏡で確認した。同神経束に電極針を挿入して電気刺激を行った。刺激は右側を常に刺激側とし、電圧 10V、周波数 5、10、20Hz の条件で、各 30 秒間刺激した。SPG と NCN 由来の神経は分離不能のため、刺激する際には両神経を同時に刺激した。NBF は前鼻孔に固定したレーザードップラープローブを介して測定し、血圧は大腿動脈に挿入したカテーテルを介して測定した。形態学的な検討には摘出組織を NADPH-diaphorase 法で染色した。</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。

【結果】

電気刺激により周波数依存性に、刺激側と非刺激側の NBF と全身血圧は増加した。刺激側の NBF 増加は、非刺激側の NBF 増加よりも有意に大きかった。

刺激による血圧上昇の NBF に及ぼす影響を除外する為、節遮断薬のヘキサメトニウム (C6) を全身処置したところ刺激時の血圧上昇とともに非刺激側の NBF 増加も消失した。刺激側の NBF は有意に抑制されたが、血圧上昇非依存性に増加した。更に、C6 存在下に NOS 阻害薬である L-ニトロアルギニン (L-NA) を処置したところ、NBF はほぼ消失した。

摘出した組織において、NADPH-diaphorase 陽性の神経線維束や血管周囲組織が観察され、血管周囲には神経膨瘤部をもった神経線維が観察された。

【考察】

NBF は、一側の SPG 由来副交感神経と NCN で構成された神経束を刺激すると増加し、同側の NBF 増加は対側の NBF 増加よりも有意に大きかった。また、C6 処置により刺激による血圧上昇を消失させると、非刺激側における NBF は消失し、刺激側における NBF は有意に抑制されたことから、刺激による血圧上昇が両側の NBF 増加に関与していると考えられた。更に、C6 存在下に L-NA を追加処置すると、刺激側の NBF はほぼ消失した。また、組織学的検討でも鼻粘膜血管周囲に NO 作動性神経が観察された。このことから NBF 増加の機序に NO 作動性神経が関与していると考えられた。なお、アトロピン処置下で実験を遂行したので、通常、副交感神経の伝達物質と考えられている ACh の関与はない。電気刺激時の血圧上昇のメカニズムは、NCN から三叉神経を経て血管運動中枢刺激に至る求心性刺激が交感神経を興奮させることによると推定された。

神経刺激しない定常状態において、C6 を投与したところ、一過性の血圧低下のみが生じ持続性の血圧低下は観察されなかったのに対して、持続性の有意な NBF 増加を示した。C6 は交感神経、副交感神経の両方の作用を遮断することから、定常状態での鼻粘膜血管は、NO 作動性神経緊張による拡張性の調節よりも、むしろ交感神経緊張によって収縮性に調節されているようである。さらに、C6 存在下に L-NA を投与したところ血圧が上昇し、他方、NBF はわずかな増加しか示さなかった。これは L-NA 投与による血圧上昇に基づく NBF 増加と NO 合成抑制による鼻粘膜血管収縮による NBF 減少とが拮抗したためと考えられた。

【結論】

ラット鼻粘膜血流は、SPG 由来の NO 作動性神経を含む副交感神経の刺激により増加する。この増加には、神経型 NOS による NO 産生を介した鼻粘膜血管拡張が寄与すると考えられた。また、鼻粘膜血流増加には知覚神経刺激より生じたインパルスが交感神経を興奮させ、その結果、血圧が上昇することも一部寄与しているようである。鼻粘膜血管は定常状態では主に交感神経緊張によって収縮性に調節されていると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	378	氏名	小川 富美雄
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>鼻粘膜血流は翼口蓋神経節 (SPG) 由来の副交感節後線維より調節されている。本研究ではラットSPG由来の神経と鼻毛様体神経を電気刺激した際の鼻粘膜血流変化をレーザードップラ一法で測定し、nitric oxide (NO) の関与を検討した。またラット鼻粘膜にNO合成酵素(NOS)が存在することを組織化学的に調べた。</p> <p>その結果：</p> <ol style="list-style-type: none">1) 鼻粘膜血流はSPG由来のNO作動性神経を含む副交感神経の刺激により増加することがわかった。これは神経型NOSによるNO産生を介した鼻粘膜血管拡張であると考えられた。2) 鼻粘膜血流増加には知覚神経刺激により生じたインパルスが交感神経をも興奮させ、結果として血圧上昇を招くと考えられた。3) 鼻粘膜血流は正常状態では、主に交感神経が優位に働いて血管収縮性に制御されていると考えられた。 <p>本論文は、鼻粘膜血流調節の生体機構について新しい知見をもたらしたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 435 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成22年8月30日)</p>			