

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 許 筑 甯

高血圧は、心血管系疾患の主要な危険因子であり平均余命と正の相関関係が認められており、その対策が世界的に求められている重要な疾患である。血圧は、1回拍出量と心拍数の影響を受ける心拍出量と総末梢抵抗によって変化するが、その制御機構は自律神経系の働きも含めて複雑である。延髄は、血圧を神経学的に制御する心血管系調節の中枢として非常に重要な部位であり、この領域の中でも孤束核 (NTS) は圧受容器求心性情報を入力する最初のシナプス部位としての役割を担っている。NTS ニューロンは、グルタミン酸作動性投射を尾側腹外側延髄 (CVLM) にあるニューロンに送り、抑制性 GABA 作動性投射を吻側腹外側延髄 (RVLM) にあるニューロンを介して機能していることから、NTS 圧感受性ニューロンの活性化は、CVLM ニューロンの興奮を誘発し RVLM ニューロンの抑制をもたらす。哺乳類の中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質としてはグルタミン酸が、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) を介して作用し、セカンドメッセンジャーシグナル伝達カスケードを開始する神経調節物質にもなる。mGluR は G タンパク質共役型受容体であり 3 つのグループに分類され、グループ I の mGluR は Gq タンパク質であり、グループ II および III の mGluR は Gi タンパク質である。グループ I の mGluR はホスホリパーゼ C シグナル伝達カスケードを刺激するが、グループ II とグループ III はアデニル酸シクラーゼ経路を阻害する。mGluR は延髄、特に NTS に存在し、自律神経系機能におけるグルタミン酸作動性伝達の調節に大きく寄与することが知られているものの、血圧調節における mGluR の働きに関する詳細な検討はなされていない。そこで、本研究では自然発症高血圧ラット (SHR) と正常血圧モデルである Wistar Kyoto ラット (WKY) を利用し延髄におけるグループ II mGluR の血圧調節における役割と高血圧治療における可能性を明らかにすることを目的とした。

本論文は 6 章からなり、第 1 章では、研究の背景および目的を述べている。

第 2 章ではグループ II mGluR モジュレーターである LY379268 (mGluR2/3 アゴニスト; 0.40  $\mu$ g/日) および LY341495 (mGluR2/3 アンタゴニスト; 0.40  $\mu$ g/日) を延髄背側部に埋入したミニ浸透圧ポンプにより慢性 (6 週間) 投与した際の、血圧 (BP) と心拍数 (HR) に及ぼす影響を SHR と WKY で検討した。その結果、アンタゴニストの投与により BP は SHR で有意に増加したが、WKY では変化が認められなかった。一方、アゴニストの投与では SHR の BP は有意に低下したが、WKY では変化が認められなかった。HR については SHR と WKY とも何れの処置によっても顕著な変化は認められなかった。これらの結果から、延髄

において mGluR2/3 アゴニストによる刺激が高血圧の発症を抑制する可能性が示唆された。

第3章では前章で SHR の血圧低下作用が認められた LY379268 (mGluR2/3 アゴニスト) について、延髄への直接投与は血液脳関門をバイパス可能である一方で、投与濃度によっては神経毒性を示す可能性もあるので濃度依存性について詳細な検討を行った。SHR に LY379268 (0.40-40  $\mu\text{g}$  /日) の5つの用量を投与して生存率と血圧に及ぼす影響を調べたところ、血圧低下作用に用量依存性は認められず生存率から求めた LD<sub>50</sub> は 4.63  $\mu\text{g}$  /日だったことから、安全性と副作用の少ない投与量として 0.40  $\mu\text{g}$  /日が適切であると考えられたので、以降の研究にはこの濃度を使用した。

第4章では第2章と同様に mGluR2/3 アゴニストとアンタゴニストを6週間投与し投与後の21週齢まで BP と HR に及ぼす影響を観察すると共に、mGluR2/3 の発現について分子生物学的及び免疫組織学的に検討を加えた。SHR に対するアゴニストの血圧低下作用は投与終了から9週間に渡って維持された。SHR ではアゴニストの投与は対照群と比較して mGluR2 遺伝子発現レベルを変化させなかったが、アンタゴニストの投与は発現レベルを増加させた。また、WKY では mGluR2 の遺伝子発現レベルに顕著な変化は認められなかった。mGluR3 の遺伝子発現レベルは、両系統共に変化は認められなかった。免疫組織学的にも同様な結果が得られた。

第5章では mGluR2/3 アゴニストによる SHR の血圧低下作用機構の一端を明らかにする目的で、自律神経系機能と圧反射感受性に及ぼす影響について検討した。自律神経系機能はテレメトリー法により記録した心電図を用いて心拍変動解析することにより評価した。その結果、アゴニスト投与群において副交感神経系機能が優位になることが明らかとなった。また、圧反射感受性についてもアゴニスト投与群において血圧の上昇に対する徐脈効果の亢進していることが明らかとなった。

第6章では、得られた知見に関して総合考察を行っている。

本研究では、延髄の背側部における mGluR2/3 アゴニストの慢性的な刺激が、副交感神経系機能と圧反射感受性を亢進することにより SHR の高血圧発症を抑制することが明らかとなった。この機構に関与する受容体としては mGluR2 による可能性の高いことが示唆された。高血圧発症に関与する延髄背側 mGluR2/3 の役割を介した神経機構の発見は、血圧調節機構の更なる解明および高血圧の治療戦略における創薬に対して新たな情報を提供するものと考えられた。申請者のこれらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委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。