

氏 名（本籍） 小 丸 達 也

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 4 0 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 2 月 26 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 57 年 3 月 25 日  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Neuropeptide Y modulates vasoconstriction  
in coronary microvessels in the beating  
canine heart  
(ニューロペプチド Y は犬拍動心において  
冠微小血管収縮を調節している)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 瀧 島 任 教 授 鈴 木 磨 郎

教 授 平 則 夫

# 論 文 内 容 要 旨

## 【背景と目的】

近年、ニューロペプチドは神経性の生体反応のメディエーターとして注目されてきている。なかでもニューロペプチド Y (以下 NPY) は、その冠血管周囲神経終末での豊富な存在が組織化学的に示されていること、運動や急性心筋虚血といった生理的および病理的刺激で冠静脈洞血中濃度が上昇することなどから冠血管トーンズの調節に重要な役割を担っていることが示唆される。しかしその生理的意義は未だ確立されていない。冠微小血管の反応は血管のサイズによって大きく異なることが知られており、また他の血管床と異なり、比較的太い血管も冠血管抵抗に寄与するので、冠血管トーンズの変化様式を捉えるためには微小血管の直接観察が望まれる。本研究の目的は NPY が生理的濃度に近い比較的低濃度で、その直接作用として冠動脈微小血管を収縮させるか、またその収縮作用に部位特異性があるか、について、犬の拍動左室で直接観察法にて検討することである。NPY の血管収縮に対する作用はやや複雑で、その直接作用の他に  $\alpha$  収縮増強作用、自律神経に対する節前性抑制を介して血管運動を修飾しうる。そこで本研究においては、薬理的にムスカリン、 $\alpha$ 、 $\beta$  各受容体を遮断し NPY の直接作用を観察した。

## 【方 法】

$\alpha$ -クロラロース麻酔下の雑種犬 (20頭) を左側開胸、心膜切開し、左前下行枝領域の動脈性微小血管を対象とした。心拍数は左房ペーシングにて一定とし、大動脈圧も大動脈周囲および下大静脈周囲のスネアにて実験中一定とした。心尖部よりカテーテルを左室内に挿入し左室圧をモニターした。また、薬物の冠動脈内投与のため、左前下行枝にカニューレを逆行性に挿入した。拍動心の冠微小血管の観察には当教室にて開発された浮動型対物レンズを備えた生体顕微鏡が使われた。浮動型対物レンズは固定部 (上半) と可動部 (下半) が連結された複合レンズ系でその両端に凸レンズが組み込まれている。可動部の凸レンズの焦点にある微小血管像は平行光線として固定部の凸レンズに伝えられるため、心拍動に同期した可動部の上下動に拘らず同一点に実像を結ぶ。この実像を通常の顕微鏡で観察するのである。本研究では水銀ランプと高感度テレビカメラをこのシステムに組み込み、蛍光色素を左房より注入して蛍光血管撮影を施行し、血管内径の測定に供した。一方、毛細血管内血流速度の測定には蛍光色素と同時に蛍光標識微小球を右房より注入し、ビデオ画面上でフレームバイフレームに微小球の拡張中期進行速度を評価した。自律神経を介する NPY の 2 次的効果を除くために、まずプロプラノロール 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、フェントラミン 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、アトロピン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を予め冠動脈内に投与した。その後 NPY 1, 10, 100

pmol/kg/min を 5 分間投与し、血管径を測定した (14 頭)。6 頭の犬では、自律神経ブロック後 100pmol/kg/min の NPY を投与し毛細血管内血流速度を測定した。血管径の評価に際しては微小血管を内径 100  $\mu\text{m}$  以下の細い細動脈群 (A1 :  $71.6 \pm 5.5 \mu\text{m}$ )、200  $\mu\text{m}$  以上の太い小動脈群 (A3 :  $237.3 \pm 11.9 \mu\text{m}$ )、内径 100-200  $\mu\text{m}$  の中間群 (A2 :  $153.8 \pm 8.7 \mu\text{m}$ ) の 3 群に分けて評価した。

## 【結 果】

血液ガス、大動脈収縮期圧、拡張期圧は実験中一定に保たれた。左室拡張末期圧は自律神経ブロック後有意に増加したがその後は一定であった。A1 群の血管は 1, 10, 100pmol/kg/min の NPY により容量依存性に収縮した ( $-5.2 \pm 1.4\%$ ,  $-8.5 \pm 1.5\%$ ,  $-14.0 \pm 1.7\%$ )。A2 群, A3 群とも同様に容量依存性に収縮した (A2 群 :  $-5.5 \pm 1.6\%$ ,  $-10.6 \pm 1.8\%$ ,  $-16.8 \pm 2.1\%$ , A3 群 :  $-3.6 \pm 0.6\%$ ,  $-5.8 \pm 0.8\%$ ,  $-10.0 \pm 1.1\%$ )。この血管径減少及び容量依存性は統計学的に有意で、群間差はなかった。すなわち NPY による血管収縮は冠微小血管全体に一樣におこる。NPY 投与 (100pmol/kg/min) により、毛細血管内血流速度は有意に減少した (投与前 :  $1028.1 \pm 40.9 \mu\text{m}/\text{sec}$ , 投与後 :  $865.5 \pm 43.9 \mu\text{m}/\text{sec}$ ,  $17.2 \pm 3.1\%$ 減少)。

## 【考 察】

本論文は低濃度 NPY の冠微小血管収縮と毛細血管内血流速度の減少を *in situ* で直接示した最初の報告である。この血管収縮は自律神経遮断下で起っており、また心筋代謝、灌流圧、組織圧等の条件は実験中不変であるから NPY の直接作用と考えるのが妥当である。上流血管の狭窄は、下流血管 (特に 100  $\mu\text{m}$  以下の細動脈) の自己調節性拡張を来すことが知られているが、今回のデータは NPY の収縮作用がこの自己調節性血管拡張をも凌駕するほど強力なものであることを示すものである。今回使用された NPY の濃度はおおよそ 100pM から 100nM と見積もられ、過去の報告によれば、生理的、病理的に達しうる濃度であることから、NPY が生理的病態生理的状況下で冠微小血管のトーン決定に関与している可能性が示唆される。

## 審査結果の要旨

NPY は主に交感神経末端に豊富に含まれるコトランスマッターであり、自律神経性の生体調節因子のひとつとして近年注目されつつある。強い交感神経刺激下で組織に遊離され、強力な血管収縮作用を持つことから循環系において重要な役割を持つと推定されているがその生理的意味を論じた研究は少なく、冠循環における役割は不明である。

本研究は、NPY が生理的濃度に近い比較的低濃度でその直接作用として冠動脈微小血管を収縮させるか、またその収縮作用に部位特異性があるか、について検討している。実験には本教室で独自に開発された浮動型対物レンズシステムを用いて細動脈の内径と毛細管内血流速度を直接的に評価している。NPY はその直接作用の他に  $\alpha$  収縮増強作用、自律神経に対する節前性抑制作用を介して血管運動を修飾しうるため、本研究においては、薬理学的にムスカリン、 $\alpha$ 、 $\beta$  各受容体を遮断し NPY の直接作用を観察している。

$\alpha$ -クロラロス麻酔開胸犬を対象とし、in situ で観察がなされている。心仕事量の変化による微小血管のトーンスの変化を最小限とするために、心拍数と大動脈圧は実験中一定に保ち、薬物は全身への影響を避けるために冠動脈内に投与されている。拍動心の微小血管の観察に際しては、浮動型対物レンズシステムに水銀ランプと高感度テレビカメラを組み込み、蛍光血管造影によって血管内径を、蛍光標識微小球進行のフレームバイフレーム解析により毛細管内血流速度の測定を施行している。

NPY は、1, 10, 100 pmol/kg/min の生理的血中濃度を模した比較的低濃度の容量で、内径 100  $\mu$ m 以下の細い細動脈、100–200  $\mu$ m の中程の太さの細動脈、200  $\mu$ m 以下の小動脈と、いずれの太さの微小動脈とも容量依存性に有意に収縮することが示された。また 100 pmol/kg/min の NPY により、毛細管内血流速度は 17% 有意に減少した。

本論文は冠微小循環を直接観察することにより、生理的濃度に近い低濃度の NPY が冠微小血管収縮と毛細管血流速度の減少を起こしうることを in situ で示した最初の報告である。従来から組織化学的研究で冠動脈周囲、特に微小血管周囲における NPY の存在が知られており、心筋虚血や運動等の刺激で NPY が神経末端から遊離されることが示されているが、その生理的意義は確立されていなかった。その意味で、低濃度 NPY が自己調節性の血管拡張を凌駕する程の強力な動脈系微小血管収縮作用を自律神経遮断下で持つ事を直接的に示したことは重要であり、この物質がこれらの生理的病理的条件下で微小血管のトーンスを調節し、冠血流の決定因子の一つである可能性を示すものである。

以上より、本研究は NPY の冠循環における意義に関し重要な新知見を含んでおり学位論文に値すると考える。