

氏 名	う え つ き の ぶ お 植 月 信 雄
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2901 号
学位授与の日付	平 成 17 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	The role of CRF ₁ receptors for sympathetic nervous response to laparotomy in anesthetized rats (ラットの開腹刺激に対する交感神経反応における CRF ₁ 受容体の役割)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 北 徹 教 授 野 間 昭 典

論 文 内 容 の 要 旨

身体ストレスあるいは精神ストレスは、内分泌系や自律神経系の反応を引き起こす。臨床的には、手術刺激は過度の交感神経反応を引き起こし、術中心筋虚血や高血糖の原因となる。コルチコトロピン放出因子（CRF）は様々なストレスに反応して視床下部より放出され、内分泌系・自律神経系・免疫系などを介する生体のストレス反応において中心的な役割を果たしている。CRF は、2 種類の受容体（CRF₁ 受容体と CRF₂ 受容体）を介してその作用を発揮することが知られている。ラット脳室内に投与した CRF は血圧や心拍数の増加・血中カテコラミン濃度の上昇などの交感神経反応様の反応を引き起こし、その反応が CRF₁ 受容体拮抗薬により抑制されると報告されている。また、哺乳類では、経口投与した CRF₁ 受容体拮抗薬が精神ストレスに対する交感神経反応を抑制すると報告され、CRF が CRF₁ 受容体を介して精神ストレスに対する交感神経反応を増強させることを示唆している。しかし、手術侵襲を含む身体ストレスにより惹起される交感神経反応に対して CRF₁ 受容体が及ぼす影響については報告がない。

本研究では、身体ストレスにより引き起こされる交感神経反応における CRF₁ 受容体の役割を明らかにすることを目的に、イソフルランによる全身麻酔下のラットに開腹刺激を加え、惹起される交感神経反応に関する検討を行った。交感神経反応の指標として血中カテコラミン（アドレナリン、ノルアドレナリン）濃度、血圧、心拍数を測定した。CRF₁ 受容体の関与を明らかにするために、3 種類の CRF 受容体拮抗薬、すなわち、脳内移行性のある選択的 CRF₁ 受容体拮抗薬である JTC-017 ならびに CP-154,536 と、脳内移行性のない非選択的 CRF 受容体拮抗薬である astressin による交感神経反応の変化について検討した。それぞれの拮抗薬の投与量は、開腹刺激による血中副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）濃度上昇を同程度に抑制する量とした。JTC-017 と CP-154,526 は開腹刺激に対する血中カテコラミン濃度の上昇を有意に増強し、血圧・心拍数の増加についても同様に増強した。一方、astressin は、開腹刺激に対する血中カテコラミン濃度の上昇と血圧・心拍数の増加に対して、有意な影響を及ぼさなかった。

以上の結果は、CRF₁ 受容体拮抗薬が中枢神経系に存在する CRF₁ 受容体を介して開腹刺激に対する交感神経反応を増強させることを示し、中枢神経系の CRF₁ 受容体を介して身体ストレスに対する交感神経反応を抑制する経路が存在することを示唆している。臨床的には、CRF₁ 受容体作動薬は身体ストレスに対する交感神経反応を減弱させることにより、手術侵襲により惹起される過剰なストレス反応を制御する手段となりうることを示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

身体的ストレスの一つである手術侵襲により惹起される過度の交感神経反応を制御することは、安全な麻酔管理を行う上で非常に重要である。身体的ストレスにより脳内の様々な部位から放出されるコルチコトロピン放出因子（CRF）は、CRF₁ 受容体および CRF₂ 受容体に結合することにより作用を発揮するが、身体的ストレスにより引き起こされる交感神経反応に CRF₁ 受容体がどのように関与するかは明らかではない。本研究では、イソフルラン麻酔ラットに開腹刺激を加え、

静脈内投与した CRF 受容体拮抗薬が、開腹刺激に対する交感神経反応をどのように変化させるかを、血中カテコラミン濃度と血圧、心拍数を測定することによって解析した。その結果、脳内移行性のある選択的 CRF₁ 受容体拮抗薬である JTC-017 および CP-154,526 は、開腹刺激に対する交感神経反応を増強するが、脳内移行性のない非選択的 CRF 受容体拮抗薬であるアストレシンは、開腹刺激に対する交感神経反応に影響を及ぼさないことが明らかになった。この結果は、中枢神経系には CRF₁ 受容体を介して身体的ストレスに対する交感神経反応を抑制する機構が存在することを示唆している。

以上の研究は、生体における中枢性ストレス制御機構の解明に貢献し、安全な麻酔法の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年5月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。