

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Real time evaluation of regional arterial stiffening, resistance, and ocular circulation during systemic administration of adrenaline in white rabbits
別タイトル	白色家兎におけるアドレナリンの全身投与中の局所動脈硬化、抵抗、および眼循環のリアルタイム評価
作成者（著者）	小松, 哲也
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：周郷延雄 / タイトル：Real time evaluation of regional arterial stiffening, resistance, and ocular circulation during systemic administration of adrenaline in white rabbits / 著者：Tetsuya Komatsu, Tomoaki Shiba, Kento Watanabe, Kiyoshi Sakuma, Megumi Aimoto, Yoshinobu Nagasawa, Akira Takahara, Yuichi Hori / 掲載誌：Translational Vision Science and Technology / 巻号・発行年等：10(9): 11, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1033号
学位記番号	甲第712号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1167/tvst.10.9.11
その他資源識別子	<a href="https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2776559">https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2776559</a>
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD13646273">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD13646273</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小松哲也より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第712号

学位申請者 : 小 松 哲 也

学位論文 : Real-time evaluation of regional arterial stiffening, resistance, and ocular circulation during systemic administration of adrenaline in white rabbits

(白色家兎におけるアドレナリンの全身投与中の局所動脈硬化、抵抗、および眼循環のリアルタイム評価)

著 者 : Tetsuya Komatsu, Tomoaki Shiba, Kento Watanabe, Kiyoshi Sakuma, Megumi Aimoto, Yoshinobu Nagasawa, Akira Takahara, Yuichi Hori

公 表 誌 : Translational Vision Science and Technology 10(9): 11, 2021

論文内容の要旨 :

交感神経系は心血管の恒常性において中心的な役割を果たすことが知られており、血管緊張の神経原性制御のエフェクターとして、主に小抵抗動脈の血管収縮を誘発する。眼においては、交感神経系は脈絡膜血流の制御および網膜血流の維持における重要な役割を果たす。今回我々は眼底血管系の把握のため、レーザー散乱を利用し眼血流を非侵襲的に定量できる眼底血流画像化装置のレーザースペックルフローグラフィィー (LSFG) を用いた。血流測定装置を用いた過去の報告では、アドレナリンの静脈内投与は全身血圧の上昇と並行して網膜および脈絡膜血流を増加させ、眼血流は全身血流の影響を受けることが示唆されている。また、アドレナリン受容体阻害薬を用いた実験では弾性血管と筋性血管における動脈硬化の異なる反応が見られ、交感神経活動下での眼の微小循環の制御は局所循環だけでなく血圧、動脈硬化、血管抵抗などの全身性動脈血管機能などの影響を受けることが示唆された。しかし、局所的な動脈硬化と抵抗がウサギの眼の微小循環に強く影響するかどうかは不明であり、我々はウサギの全身アドレナリン投与下でのLSFGによる眼の微小循環の変動と脈波伝播速度 (PWV) および血管抵抗による局所硬化の変動を評価した。

6匹の16週齢雄ウサギを用い、LSFGで網膜血管 (MBR-RV) と脈絡膜 (MBR-CH) の平均まげ率、心拍数、平均血圧 (MABP)、頸動脈および大腿動脈の血管抵抗、心臓-足首 (ha-PWV)、心臓-大腿骨 (hf-PWV)、および大腿骨-足首 (fa-PWV) の脈波伝播

速度のそれぞれの項目を解析した。アドレナリン (100、300、1000 ng/kg) を10分間にわたって静脈内投与し、その間のパラメーターを2分毎に同時測定した。統計学的解析は、Kruskal- Wallis 検定を使用し各アドレナリン投与前のベースラインの MBR-RV 及び MBR-CH の値を比較した。MABP、心拍数、頸動脈および大腿動脈の血管抵抗、ha-PWV、hf-PWV、fa-PWV、MBR-RV 変化率 (%MBR-RV)、MBR-CH 変化率 (%MBR-CH) は Dunnett 検定による多重比較を、体循環パラメータと MBR-RV および MBR-CH の変動率 ( $\Delta$ MBR-RV、 $\Delta$ MBR-CH) は単変量回帰分析を行なった。p 値は 0.05 未満を有意とした。

結果は、ベースラインの MBR-RV、MBR-CH の値は全ての用量で優位差を認めなかった。MABP は 100 ng/kg で有意ではないが増加傾向で、300・1000 ng/kg で優位に増加した。同様に %MBR-RV、%MBR-CH は 100 ng/kg で増加傾向であり 300・1000 ng/kg では共に優位に大幅に増加した。大腿動脈血管抵抗は 300 ng/kg から大幅に増加し、頸動脈血管抵抗は 1000 ng/kg でのみ有意に増加した。ha-PWV は全ての用量で変動を示さなかった。hf-PWV は全ての用量で減少傾向であったが有意な減少を認めず、fa-PWV も投与量に応じて増加傾向だったが有意な増加を認めなかった。 $\Delta$ MBR-RV および  $\Delta$ MBR-CH と体循環パラメータの単変量回帰分析では、MABP は  $\Delta$ MBR-RV と強い正相関を示したが、用量依存的に相関は減少した。MABP は 100 ng/kg で  $\Delta$ MBR-CH と正相関したが 300 ng/kg で相関を認めず、1000 ng/kg で再び有意な正相関を認めた。大腿動脈血管抵抗と  $\Delta$ MBR-RV の相関は用量依存的に増加し 300・1000 ng/kg で有意に正相関した。大腿動脈血管抵抗と  $\Delta$ MBR-CH は全ての用量で有意な正相関を示した。頸動脈血管抵抗と  $\Delta$ MBR-RV は全ての用量で有意に正相関していた。頸動脈血管抵抗は 100 ng/kg で  $\Delta$ MBR-CH と有意に正相関を示したが、300・1000 ng/kg では相関を示さなかった。ha-PWV は 100 ng/kg で  $\Delta$ MBR-RV、 $\Delta$ MBR-CH と有意に正相関したが、逆に 300 ng/kg では共に負の相関関係にある傾向があり、1000 ng/kg では再び共に有意に正相関した。hf-PWV は 100 ng/kg で  $\Delta$ MBR-RV、 $\Delta$ MBR-CH と有意に正相関し、300 ng/kg では有意に負の相関となり、1000 ng/kg では再び有意に正相関した。最後に、100 ng/kg での fa-PWV は MBR-RV と有意に正相関があり、300 ng/kg で  $\Delta$ MBR-RV、 $\Delta$ MBR-CH との有意な相関は示されなかったが 1000 ng/kg では MBR-CH と有意に負の相関があった。

上記の結果は、既報の結果と同様に網脈絡膜血流の上昇を認めた。アドレナリンのウサギへの全身投与が、用量依存的に MABP、MBR-RV、MBR-CH、および大腿動脈と頸動脈の血管抵抗を増加させたのに対し、ha-PWV、hf-PWV、および fa-PWV は全ての用量において有意な変動を示さなかった。これは  $\alpha$ ・ $\beta$  アドレナリン受容体の血管収縮及び拡張作用の相殺によると推察された。100 ng/kg のアドレナリンの低負荷では、 $\Delta$ MBR-RV および  $\Delta$ MBR-CH は、MABP の変動と良好な正相関を示し、頸動脈血管抵抗、ha-PWV および hf-PWV の変動も共に正相関を示した。これらは、 $\beta$ 1 アドレナリン受容体刺激による心拍出量の増加と、低用量アドレナリンの全身投与による  $\alpha$  アドレナリン受容体刺激による血管収縮の結果であると考えられた。一方、300 ng/kg では ha-PWV と MBR-RV および MBR-CH の両方との相関関係がなくなった代わりに、hf-PWV は  $\Delta$ MBR-RV および  $\Delta$ MBR-CH と有意な負の相関を示した。この現象は下流の臓器を保護するために左心室からの拍動流を減衰させ、遠位血管系が一定の灌流を受けるようにするウィンドケッセル効果を表しているのではないかと推測している。今回の実験では、1000 ng/kg のアドレナリンの高負荷で、hf-PWV と MBR-RV および MBR-CH の間の負の相関がなくなった。これはアドレナリン高負荷が、弾性動脈機能障害を引き起こし、ウィンドケッセル効果を損なう可能性を示唆している。また、アドレナリンの全身投与により網膜と脈絡膜の血流が増加する背景で、弾性動脈と筋肉動脈が異なる機能を持っている可能性があることを示している。今後新たな血管系の病態を把握するためにも、 $\alpha$  および  $\beta$  アドレナリン受容体の刺激または遮断を別々に調べる研究の必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 712 号	氏 名	小 松 哲 也
学位審査担当者	主 査	周 郷 延 雄
	副 査	前 野 貴 俊
	副 査	杉 山 篤
	副 査	根 本 匡 章
	副 査	池 田 隆 徳

学位論文の審査結果の要旨 :

緑内障、加齢黄斑変性症、中心性漿液性脈絡網膜症などの眼科疾患は交感神経系の活動異常によって眼血流の乱れが生じていると考えられており、例えば中心性漿液性脈絡網膜症の動物モデルはアドレナリンの反復全身投与により作成されている。これまで、眼球の網膜・脈絡膜の血流と全身血圧との関係が研究されているが、アドレナリンの全身投与下で眼球微小循環に局所動脈の柔軟性や血管抵抗が影響するか、アドレナリンの用量によって動脈の柔軟性と血管抵抗が変化するかは不明であった。そこで、本研究では、アドレナリン静脈下のウサギにおいて、レーザースペックルフローグラフィ (LSFG) を用いて網膜血管および脈絡膜の微小循環の連続変化を、脈波伝播速度 (PWV) を用いて血管の柔軟性と血管抵抗の変化を評価した。対象のニュージーランド白ウサギ (16 週齢) 計 6 匹において、アドレナリン (100、300、1000 ng/kg) を 10 分間にわたって静脈内投与し、2 分毎に以下の項目を測定した。その際、LSFG で網膜血管 (MBR-RV) と脈絡膜 (MBR-CH) の平均ブレ率 (MBR)、心拍数、平均血圧、頸動脈および大腿動脈の血管抵抗、心臓-足首 (ha-PWV)、心臓-大腿動脈 (hf-PWV)、および大腿動脈-足首 (fa-PWV) の PWV を解析した。その結果、麻酔下のウサギでは、アドレナリンの全身投与により MBR-RV と MBR-CH が用量依存的に増加することが確認された。また、著者らは、アドレナリンの低負荷と高負荷の環境下における脈絡膜および網膜の血流変化を明らかにした。

学位審査会は 2022 年 1 月 25 日 (火) 19:00 から審査委員全員の出席の下、開催された。研究要旨発表の後、審査委員との質疑応答がなされた。質疑内容として、アドレナリンを選択した理由、眼血流における自律神経支配の影響、LSFG の MBR を用いた理由、MBR の測定や関心領域の設定、麻酔方法など、多くの質問がなされ、申請者はそれらすべての質問に対して真摯に適切に返答した。本研究は、交感神経系の活動異常に伴う眼科疾患の機序解明に関わる基礎的に有用な研究であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。