

第35回新潟高血圧談話会

日時 平成15年7月11日(金)
午後6時30分～8時30分
会場 新潟大学有壬記念館
2階大ホール

I. 一般演題

1 交感神経コトランスミッター neuropeptide Y (NPY) の血管平滑筋収縮反応性

弦巻 立・朴 紅蘭・山口 剛
許 波・樋口 宗史
新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞医学薬理学分野

【目的】 NPYは、36アミノ酸残基からなる神経ペプチドで、中枢・末梢神経系に豊富に発現している。末梢神経系においては交感神経系に広く分布し、カテコールアミンのコトランスミッターとして働くことが知られている。血管周囲交感神経ではノルアドレナリンとともに血管収縮に関与することが示唆されている。また、NPYには Y_1 から Y_5 まで少なくとも5つの受容体サブタイプが機能していることが知られており、末梢での循環機能調節では Y_1 、 Y_2 サブタイプが主に関わっているとされているが、動物種や血管部位によって収縮反応や受容体分布は異なっており、未だ不明な点が多い。私たちは、ラット、ブタの血管を用いてNPYの血管平滑筋収縮反応性を種々の動・静脈血管系で検討し、系統的に収縮反応に関与する受容体サブクラスを検討した。

【方法】 血管リング標本作製し、NPY単独による収縮反応、あるいはNPY存在下、非存在下でのフェニレフリン、セロトニンによる収縮の増強作用に対する検討を行った。

【結果】 ラット静脈では非常に大きいNPY単独での収縮反応が観察され、また、一部の動脈ではNPY存在下でフェニレフリンによる収縮を増強した。ブタ冠動脈ではセロトニンによる収縮を増

強した。また、NPYによる収縮反応は、短時間で惹起され長時間続く脱感作を受けることが示された。 Y_1 受容体拮抗薬による遮断実験により、NPYによる収縮反応は Y_1 サブタイプを介していた。また、ラット血管全RNAを用いたRT-PCRにより各血管系では、 Y_1 サブタイプのバンドのみが検出され、NPY単独による収縮反応と受容体mRNA量に相関が見られた。

【考察】 NPYはNPY- Y_1 受容体を介して、単独での血管収縮反応、及び他の血管収縮作動物質の協調作用を起こしていることが明らかになった。

2 精神ストレスによる昇圧反応に対する β ブロッカーの作用

岡田 誠剛・渡辺 資夫*・下条 文武**
弦巻 立・樋口 宗史
新潟大学大学院医歯学総合研究科
薬理学分野
県立小出病院内科*
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野**

【目的】 β ブロッカーは狭心症、本態性高血圧症治療の第一選択薬の一つとして広く用いられており、受容体サブタイプへの選択性の違いから、 β_1/β_2 非選択的、 β_1 選択的なものに分類されてきた。さらに近年第3世代として、 β_1/β_2 遮断作用に加えて抗 α_1 作用を持つものが開発され、従来のものと比較検討されているが、精神ストレスによる循環動態の変化に対する作用に関しては殆ど研究されていない。本研究では、健康成人における β_1 選択的及び第3世代 β ブロッカーの精神ストレスによる循環動態の変化に対する作用を比較した。

【方法】

対象；新潟大学医学部全員実習の際のボランティア学生108人。

薬物投与； β_1 受容体選択的遮断薬（メトプロロール「セロケン」20mg）、非選択的遮断薬（カルベジロール「アーチスト」20mg）、プラセボ（「ピオフィェルミン」6mg）を単回服用。

検査方法；服薬前および服薬1, 3時間後に精

神ストレス負荷(カラーワードテスト)を行い、その前後に脈拍及び血圧を測定した。負荷前の値を安静時、前後の差をストレスによる変化とした。

検定; ANOVA 及び Student's t 検定により解析した。

【結果および結論】今回の用法、用量では、2種の β ブロッカーは、安静時脈拍、血圧に対してほぼ同等の下降作用を示した。

カラーワードテストは脈拍および収縮期血圧を有意に上昇させた。しかし、変化は小さく、改善が必要であった。

2種の β ブロッカーはカラーワードテストによる収縮期血圧の上昇を抑制した。カラーワードテストによる脈拍の増加に対して β_1 選択的なメトプロロールは影響を与えなかったが、カルベジロールは有意に抑制した。精神ストレス負荷時の心拍数増加には β_1 以外の受容体(β_2 ?)の関与が増大したのかもしれない。

〔謝辞〕新潟大学医学部学生諸君の協力に感謝する。

3 脈波伝播速度に対する A II 受容体拮抗薬の効果

小澤 拓也・加藤 公則・西川 尚
土田 圭一・大倉 裕二・中村 裕一
相澤 義房・宮北 靖*・阿部 景子**
阿部 晃**・中川 理***
水野 春芳****・広川 陽一*****
新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器学分野
新潟こばり病院循環器内科*
新潟南病院内科**
厚生連三条総合病院内科***
水野内科クリニック****
富永草野医院*****

【背景】高血圧患者に対する治療目的は臓器保護であり、血管の保護、すなわち動脈硬化の進展を防ぐ治療は重要である。近年、動脈硬化の指標として脈波伝播速度(Pulse wave velocity: PWV)が手軽に測定できるようになり注目されているが、その意義はまだ不明である。一方、血管組織

レニン-アンジオテンシン系は、動脈硬化の進展においても重要な役割を果たしていることが知られており、Angiotensin II 受容体拮抗薬(ARB)が実際に動脈硬化の進展を防止できるか興味もたれる。

【目的】高血圧患者におけるARBの効果をもつPWV、インスリン抵抗性、炎症性マーカー等の指標を用いて検討する。また、これらの効果がレニン-アンジオテンシン系抑制による特異的効果であるかを明らかにするためにCa拮抗薬と比較検討する。

【方法】対象は本態性高血圧患者、年齢は40~80歳とした。封筒法にてARB(valsartan)、もしくはCa拮抗薬(amlodipine)を選択し、内服開始前、3ヶ月後、6ヶ月後に空腹時採血およびコーリン社製FormにてPWVを測定した。

【結果】ARB群(n=25)、Ca拮抗薬群(n=9)両者において良好な降圧効果を得られた。しかし、ARB投与群にのみ有意差をもって脈圧やPWVの低下を認め、ARB内服開始前の血圧が高い患者ほど、その傾向が強くみられた。また、ARB群においてのみ高感度CRPの有意な低下を認め、HOMA-Rの低下傾向を認めた。例数が少ないためか、Ca拮抗薬ではPWV、高感度CRP、HOMA-R等の指標において差が認められなかった。

【結語】ARBによる降圧効果の1つとして、arterial stiffnessの改善を介している事が示唆され、その機序としてインスリン抵抗性や炎症反応の関与がある事がわかった。また、これらの効果は単なる降圧によるものではなく、レニン-アンジオテンシン系抑制が関与している事が推定された。