

論 文 内 容 要 旨

題目 Propofol-induced relaxation of rat aorta is altered by aging

(プロポフォールによるラット大動脈の弛緩性は年齢により減弱する)

著者 Yoko Sakai, Shinji Kawahito, Kazumi Takaishi, Naoji Mita, Hiroyuki Kinoshita, Noboru Hatakeyama, Toshiharu Azma, Yutaka Nakaya, and Hiroshi Kitahata

平成 26 年 8 月発行 The Journal of Medical Investigation

第 61 巻第 3, 4 号 278 ページから 284 ページに発表済

内容要旨

プロポフォールの循環抑制作用は広く知られているがその機序は明確ではない。これまでの研究で心拍出量の減少または末梢血管抵抗の低下が原因であると考えられており、また末梢血管抵抗の低下は内皮依存性の一酸化窒素の放出による直接作用と考えられている。内皮機能は加齢により減弱するため、プロポフォールによる血管拡張反応は加齢により変化するかを調べた。

幼若ラット(4-6 週齢)と成熟ラット(16-25 週齢)を使用し、胸部大動脈を取り出し、3-4mm 長にリング状に切除した。Organ Bath 内でリングをフックにかけ、張力をかけて 2 時間安定化させた。血管をフェニレフリンで前収縮させ、アセチルコリンを投与し内皮機能を確認した。有効に内皮除去できた場合は、アセチルコリンに対し、弛緩反応を見せないことが確認される。その後さらに 1 時間安定化させフェニレフリンで収縮させた。そこにプロポフォールを濃度段階的に加え、内皮除去群と内皮非除去群で弛緩作用を確認した。また、この作用が一酸化窒素の放出によるものであるかどうかを確認するために、一酸化窒素阻害薬である N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) をフェニレフリン投与前に追加し確認した。

得られた結果は以下の通りである。

幼若ラットではプロポフォールの弛緩作用は内皮除去群、L-NAME 投与群と比較して内皮非除去群が有意に大きかった。成熟ラットでは、プロポフォールの弛緩作用は、内皮非除去群と L-NAME 群との間には有意差がなかったが、内皮除去群は有意に弛緩作用が小さかった。また内皮除去群で幼若ラットが成熟ラットに比べ、プロポフォール濃度依存的に大きな弛緩作用を示した。さらに幼若ラットでは低濃度での弛緩作用は L-NAME により抑制された。一方、成熟ラット

## 様式(8)

では高濃度プロポフォールによる弛緩作用が内皮除去により抑制されるため、高濃度での弛緩反応は内皮依存性であることが示された。

内皮機能が維持されている場合、内皮依存性の血管拡張がプロポフォールにより起こる。幼若ラットでは低濃度のプロポフォールによってもその反応が認められるが、内皮除去、L-NAME 投与により、その弛緩作用は抑制された。これは、幼若ラットの血管拡張作用が内皮依存性である事が示唆される。一方、成熟ラットの場合、L-NAME 投与とコントロール群に差は認められず、プロポフォールによる血管拡張作用は主に血管平滑筋細胞によると考えられる。血管の加齢反応は内皮放出性の拡張因子すなわち一酸化窒素の減少、内皮細胞の血管作用物質に対する反応の低下、内皮膜でのレセプターの親和性の低下などの要因が考えられる。それゆえ、低濃度プロポフォールでの幼若ラットと成熟ラットの血管拡張作用の差は内皮機能の差であると考えられる。

本研究の結果、内皮機能が保たれている幼若ラットの場合、内皮依存性弛緩は低濃度プロポフォールでも起こることが示され、また内皮機能が低下していると考えられる成熟ラットは主に血管平滑筋細胞が弛緩に関与している可能性が示された。これらよりプロポフォールによる血管拡張反応が加齢に伴い変化する可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1233</b> 号	氏名	酒井 陽子
審査委員	主査 北川 哲也 副査 玉置 俊晃 副査 高橋 章		

題目 Propofol-induced relaxation of rat aorta is altered by aging

(プロポフォールによるラット大動脈の弛緩性は年齢により減弱する)

著者 Yoko Sakai, Shinji Kawahito, Kazumi Takaishi, Naoji Mita, Hiroyuki Kinoshita, Noboru Hatakeyama, Toshiharu Azma, Yutaka Nakaya, and Hiroshi Kitahata  
平成 26 年 8 月発行 The Journal of Medical Investigation  
第 61 巻第 3, 4 号 278 ページから 284 ページに発表済  
(主任教授 田中 克哉)

要旨 プロポフォールの循環抑制作用は広く知られているが、その機序は明確ではない。これまでの研究で心拍出量の減少または末梢血管抵抗の低下が原因であると考えられており、末梢血管抵抗の低下は内皮依存性の一酸化窒素の放出による直接作用と考えられている。また、血管内皮機能は加齢により減弱することが広く知られている。そこで、幼若ラットと成熟ラットの胸部大動脈の血管リングの張力を測定することで、プロポフォールによる血管拡張反応は加齢により変化するか、また、その作用機序に一酸化窒素の関与および血管平滑筋細胞の関与があるか検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1) 幼若ラットではプロポフォールの血管弛緩作用は内皮除去群、

N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 投与群に比較して内皮非除去群が有意に大きかった。

- 2) 成熟ラットでは、プロポフォール<sup>®</sup>の血管弛緩作用は、内皮非除去群と L-NAME 群との間には有意差がなかったが、内皮除去群は有意に血管弛緩作用が小さかった。
- 3) 幼若ラットの方が成熟ラットよりも内皮非除去の血管リングの弛緩作用が大きかった。
- 4) 幼若ラットの L-NAME 群は、低濃度プロポフォール<sup>®</sup>で軽度の血管収縮反応を示した。
- 5) 成熟ラットの内皮除去群は、高濃度プロポフォール<sup>®</sup>で幼若ラットより血管弛緩反応が減弱した。

本研究の結果から、幼若ラットではプロポフォール<sup>®</sup>による血管拡張作用は血管内皮依存性であり、その作用機序として一酸化窒素が関与すること、また成熟ラットではプロポフォール<sup>®</sup>による血管拡張作用は幼若ラットより小さく、主に血管平滑筋細胞が血管弛緩に関与している可能性が示唆された。

本研究は加齢に伴うプロポフォール<sup>®</sup>の血管弛緩作用機序の一部を解明し、その学術的意義は大きく学位授与に値すると判定した。