



Opposing responses of the calcium channel blocker nicardipine to vascular stiffness in the elastic and muscular arteries in rabbits

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 堀越, 裕子 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000355

論文内容要旨 (和文)

学位論文題名	外国語題名 Opposing responses of the calcium channel blocker nicardipine to vascular stiffness in the elastic and muscular arteries in rabbits (和訳 カルシウム拮抗薬ニカルジピン投与に対するウサギ弾性動脈と筋性動脈の硬さは相反的応答を示す)
【背景】動脈壁の硬さを正確に計測することは動脈硬化などの診断に非常に重要であり、その指標として脈波速度(PWV)が広く用いられているが、測定時血圧に大きく依存するため、血管壁本来の硬さが正確に反映されない。一方、心臓一足首血管指数(CAVI)は血圧に依存しない血管壁の硬さの指標として開発され、近年国内外の医療機関で普及しつつある。しかしながら、CAVI は心臓から前脛骨、後脛骨動脈までの弾性動脈と筋性動脈を含む血管全体の硬さを反映する。循環系において、弾性動脈と筋性動脈は微細構築やその機能が異なるので、それぞれが降圧薬に対してどのように応答するかは明らかではない。 【目的】本研究では、CAVI 理論を弾性動脈と筋性動脈に適用することにより新しい動脈硬化指標 Beta を求めた。カルシウムチャンネル遮断薬であるニカルジピン投与に対する弾性動脈および筋性動脈の応答について Beta を指標に解析し、循環動態における両動脈の役割を検討した。 【方法】ペントバルビタール麻酔下で雄ウサギ 12 匹に 2 分間でニカルジピンを投与した際の大動脈起始部 (oA)、腹部大動脈遠位部(dA)、左大腿動脈(fA) における圧脈波および大動脈起始部の血流波形を同時記録した。Beta は次式 $Beta = 2 \rho / PP \times \ln (SBP / DBP) \times PWV^2$ より求めた。 但し、ρ : 血液密度、PP : 脈圧、SBP : 収縮期血圧および DBP : 拡張期血圧である。 大動脈 Beta (aBeta)、総腸骨動脈～大腿動脈 Beta (ifBeta)および大動脈から大腿動脈までの Beta (aifBeta) はそれぞれに対応する aPWV、 ifPWV および aifPWV から計算した。総末梢血管抵抗(TPR)は平均血圧(MAP)/ 心拍出量(CO)として算出した。 【結果】SBP、DBP、MAP、TPR はニカルジピンの投与により有意に減少し、CO は有意に増加した。血圧の低下に伴い ifBeta は有意に減少したが、aBeta は有意に増加した。aifBeta には有意な変化を認めなかった。ifBeta は血圧に対して正相関を示したが、逆に aBeta は負相関を示した。 aifBeta は有意な相関は示さなかった。aPWV、ifPWV および aifPWV はいずれも血圧と有意な正相関が認められた。 【結語】ニカルジピン投与に対し、弾性動脈と筋性動脈は相反する応答を示すことが明らかになった。このメカニズムは今後解明されなければならないが、弾性動脈には血圧低下に関わらず、Ca イオン流入が関与しない未知の血管収縮メカニズムの存在が示唆された。今後、ヒトにおいても同様の結果が得られるかを検討する必要がある。	

(J Atheroscler Thromb, 2021; in press. <http://doi.org/10.551/jat.60848>)

学位論文審査結果報告書

令和 3 年 7 月 26 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 堀越 裕子

学位論文題名

Opposing responses of the calcium channel blocker nicardipine to vascular stiffness in the elastic and muscular arteries.

(カルシウム拮抗薬ニカルジピン投与に対するウサギ弾性動脈と筋性動脈の硬さは相反的応答を示す)

上記論文について、令和 3 年 7 月 13 日に審査会を行った。

はじめに申請者より論文内容の説明があった。本論文は、ウサギを用いた動物実験により、カルシウムチャンネル遮断薬ニカルジピン投与における弾性動脈と筋性動脈の硬さ応答を検討している。結果として新しい動脈硬化指標である Beta は弾性動脈では増加（血管壁の硬さの増加）し、より末梢の弾性動脈では減少するという相反的応答を示した。

なお、本論文は *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* に受理されている。

発表に引き続いて主査・副査を含む審査員との質疑応答を行なった。審査員からは、本研究の発展性、臨床的意義、動脈硬化モデルでの検討、薬理学的容量反応曲線などについての質問があった。申請者は、これらの質問に対して的確な回答を行い、申請者の本研究に対する貢献度と理解度が極めて高いことを示した。

本論文は、研究デザイン、データの取り扱いおよび結果の考察も妥当である。また、本研究は、全身動脈の部位によりカルシウムチャンネル刺激に対する応答が異なることを見出しており、血管収縮拡張応答のメカニズム解明や、動脈硬化性疾患の診断への応用など研究の将来性も高く、新規性の観点からも優れた論文である。

以上より、本論文は学位論文としてふさわしいと判断した。

論文審査委員

主査	横山 齐
副査	中里 和彦
副査	三坂 眞元