

Title	家族性アミロイドポリニューロパチーの交感神経障害の病態とその治療に関する研究
Author(s)	佐古田, 三郎
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34838
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

DOPS 1,200 mgとプラセボ各4週間投与した。効果の判定には自覚症状の問診と血圧を用いた。

定量方法：1) 血中NEおよびL-threo-DOPSの測定法. 血漿1 mlに内部標準としてNE- α D₂ β D₁および α -メチル-DOPAを加え硼酸ゲルカラムにのせ、10%ソルビトールによりthreo-DOPSを溶出し、その後1.3 M酢酸メタノールでNEを溶出した。NEはガスクロマトグラフィ/マススペクトロメトリ(GC/MS)により、又L-threo-DOPSは高速液体クロマトグラフィにより測定した。2) 内因性NEおよび [¹³C, D]-(-)-NEの同時測定法. [¹³C, D]-(-)-NEの標準品はラットの腎臓より得た芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素を用いて [¹³C, D]-L-threo-DOPSからin vitroで調製した。(-)-NEの標準品も非標識L-threo-DOPSから同様の方法で調製した。内部標準として(±)-イソプロテレノール塩酸塩を用いて上述の方法で抽出し、GC/MSにて測定した。3) DBH活性の測定法. 分光学的方法を用いた。

(成績)

1. 体位変換試験. FAP患者の血中NEは正常者に比し低く、起立により増加を示さなかった。
2. 希薄NE静注試験. 正常者では全く昇圧を示さない濃度の希薄NEの静注によりFAP患者では過敏な昇圧を示した。
3. L-およびDL-threo-DOPS頓服試験. 正常者において血中L-threo-DOPS濃度は頓服後緩徐に増加して3時間で最高濃度 ($1.50 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{ml}$) に達した。血中NE濃度は前値 ($246 \pm 37\text{pg}/\text{ml}$) に達した。この間DBH活性、血圧に変化はなかった。一方FAP患者では、L-threo-DOPS血中濃度は服用後5時間で最高濃度 ($1.14 \pm 0.37 \mu\text{g}/\text{ml}$) に達した。血中NE濃度は異常に低い前値 ($99 \pm 16\text{pg}/\text{ml}$) より増加して8時間後に最高濃度 ($238 \pm 64\text{pg}/\text{ml}$) に達した。血圧は血中NEの推移と平行して上昇したが、血漿DBH活性には有意の変化はみられなかった。DL-threo-DOPS 600 mg 頓服時の血中NE濃度と血圧は正常者及びFAP患者ともにL-threo-DOPSのそれと同様の挙動を示した。
4. [¹³C, D]-L-threo-DOPS点滴静注負荷試験. 点滴前の血中NE濃度は $36 \text{pg}/\text{ml}$ と極端に低値であったが、点滴終了直前の総NE濃度は外因性NE ([¹³C, D]-(-)-NE)の著明な増加により、 $156 \text{pg}/\text{ml}$ まで回復した。
5. DL-threo-DOPS 4週間内服試験. 起立性低血圧を有していた3症例において、DL-threo-DOPS服用後3～5時間で平均動脈血圧の有意の上昇がみられ、自覚的にめまい、立ちくらみが軽減した。一般臨床検査上も自覚的にも副作用は認められなかった。

(総括)

FAPの交感神経においては、神経伝達物質であるNEが欠乏し、その為交感神経レセプターがdenervation supersensitivityの状態にある事を示した。この様な交感神経障害の病態を踏まえNEの非生理的前駆アミノ酸であるDL-threo-DOPSの治療的応用を検討した。L-およびDL-threo-DOPS頓服によるkinetics, 安定同位体トレーサー法によるL-threo-DOPSの薬理学的作用機序の検討およびDL-threo-DOPSの8週間の単純盲検法による治療試験でDL-threo-DOPSがFAPの起立性低血圧に有効である事を明らかにした。

論文の審査結果の要旨

本研究は家族性アミロイドポリニューロパチーにみられる自律神経失調が交感神経のノルアドレナリン欠乏に由来することを明らかにし、その病態を改善する為にDL-あるいはL-threo-3, 4-dihydroxyphenylserineを合成し、患者および健常人に投与し臨床薬理的に検討し、その有効性を明らかにしたものである。