

Title	ドーパミン硫酸抱合体の血中動態及び病態生理的意義に関する研究
Author(s)	橋爪, 喜代子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/35850
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	橋爪喜代子
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7979 号
学位授与の日付	昭和 63 年 2 月 8 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	ドーパミン硫酸抱合体の血中動態及び病態生理的意義に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一
	(副査) 教授 垂井清一郎 教授 和田 博

論文内容の要旨

[目 的]

ドーパミン (DA) は降圧性アミンであり、本態性高血圧症における病因病態との関連が注目されているが、循環血中にはごく微量であり、総 DA の 99% 以上は、硫酸抱合体として存在している。抱合型 DA の由来や生理病態学的意義については不明であるが、可逆的に遊離 DA となりうる点で他の代謝産物とは異なっている。抱合型 DA には、3-O-Sulfate (3-O-S), 4-O-Sulfate (4-O-S) の二種の異性体があるが、本研究では個々の異性体を分離定量することにより抱合型 DA の血中動態を明らかにするとともに、本態性高血圧症における抱合型 DA 異常の検討を行った。

[方 法]

I. L-ドーパ及びドーパミン投与試験

健常人 6 人を対象とし、早朝空腹時に① DA 50mg 経口投与、② L-ドーパ 250mg 経口投与、③ DA 5 μ g/kg/min 静脈内投与、④ L-ドーパ 25mg 静脈内投与を行い、経時的に血中遊離型及び抱合型 DA を測定した。

II. 本態性高血圧患者における血中抱合型ドーパミン

本態性高血圧患者 17 名 (年齢 58 \pm 3 歳)、健常人 (年齢 55 \pm 3 歳) を対象として、早朝空腹臥床時の一時間尿を採取し、中間時点で採血を行った。血液・尿ともカテコラミン、抱合型 DA、クレアチニンを測定した。

III. 測定法

血液サンプルは、過塩素酸除蛋白の遠心上清を用い、ノルアドレナリン、アドレナリンは HPLC-

THI法にて、遊離DAは、HPLC (TSK-SP2SW) -PABA法にて、抱合型DAはHPLC (TSK-DEAE-2SW) で両異性体を分離後、パラアミノ安息香酸を用いたポストラベル法にて蛍光測定した。尿中カテコラミンはアンバーライトCG50カラムで前処理後、HPLC-ECD法にて測定した。

[成績]

健常人の抱合型DAの血中濃度は、3-O-S $13.8 \pm 1.9 \text{ pmol/ml}$ 、4-O-S $3.2 \pm 0.5 \text{ pmol/ml}$ であり、3-O-Sが約80%を占めた。DAおよびL-ドーパ経口後、遊離DA上昇は軽度であったが、抱合型DAは著増し頂値は、3-O-Sが各々 1807 ± 266 、 $1674 \pm 195 \text{ pmol/ml}$ 、4-O-Sが 466 ± 83 、 $321 \pm 76 \text{ pmol/ml}$ であったが。これに対し、DA静注では、遊離DAは著明に上昇したが、抱合型DAは3-O-S、4-O-Sが各々 110 ± 32 、 $25 \pm 9 \text{ pmol/ml}$ と軽度上昇にとどまった。L-ドーパ静注の場合は遊離DAの上昇は軽度であるのに比し、3-O-S、4-O-Sともに大きく上昇した。著者はすでに、抱合型DAは食餌摂取後上昇することを見い出しているが、この結果より、DAは主に腸管において硫酸抱合反応(特に3-O-硫酸抱合)を受けることを示唆し、抱合型DAは外因性DA及びその前駆体の代謝に重要であると考えられた。内因性の抱合型DAレベルの検討には食餌や薬物(L-ドーパ)の影響を除外することが必要であるが、それらを除外した際の抱合型DAレベルについて検討したところ、本態性高血圧患者は健常人に比し、早朝空腹時の血中3-O-S値は有意に高値であった ($20.9 \pm 2.2 \text{ VS } 16.3 \pm 1.4 \text{ pmol/ml}$, $P < 0.05$) が、4-O-Sは有意差はなかった。各群で血中3-O-Sは、血中クレアチニン値と相関したが、両群で血中クレアチニン、尿中の両異性体排泄量には差がなく、本態性高血圧患者では、3-O-Sのクリアランスが低値であった。このことから、血中抱合型DAレベルは、腎機能(排泄過程)の障害により血中に蓄積するが、血中クレアチニンが正常範囲内でも、本態性高血圧患者では、腎における抱合型DAの代謝異常があることが考えられる。また、本態性高血圧患者では、血中ノルアドレナリンが有意に高値であり、3-O-Sとの間に正相関が認められた。交感神経活性との関連で、急性刺激に対しては抱合型DAの変動は認めないが、本態性高血圧症においては、抱合型DAは、慢性ストレスによる体内のカテコラミンの代謝亢進を反映していると考えられる。

[総括]

- ① L-ドーパ及びDA投与後、抱合型DAの両異性体が増加したが、3-O-Sが主であった。
- ② DAの抱合型は、腸管における外因性のアミンや前駆体の代謝に重要な経路であり、血中濃度は食餌や薬物(L-ドーパ)に大きく影響される。
- ③ 腎機能障害で血中抱合型DAが影響される。
- ④ 食餌や腎機能の影響を除外した場合でも本態性高血圧患者で血中3-O-Sが健常人に比し有意に高値であったが、そのメカニズムには、長期ストレス下での内因性カテコラミンの代謝亢進と腎での排泄異常の両者が関与していると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、抱合型ドーパミンの二種の異性体を分離定量することにより、健常人での血中動態を把握し、さらに本態性高血圧症における抱合型ドーパミン異常の有無を検討したものである。抱合型ドーパミンは、食餌などの外因性アミンや前駆体を経口摂取した際に著増すること、腎機能の影響を受けることを見出した。又、本態性高血圧症患者において、血中3-O-硫酸抱合体が増加しており、そのメカニズムとして、交感神経活性の亢進と腎でのカテコラミン動態の異常とによるものであることを示し、本態性高血圧症において、降圧性アミンであるドーパミン系に異常を有することを示唆した点で意義深い。以上、本研究は、今まで測定が困難なため研究が遅れていた血中抱合型ドーパミンの病態生理的役割解明に有益な示唆を与える研究であり、学位に値すると評価できる。