



Title	家族性アミロイドポリニューロパチーにおける $\alpha$ アドレナリン性受容体について
Author(s)	東, 強
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36604">https://hdl.handle.net/11094/36604</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	あずま 東	つとむ 強
学位の種類	医	学 博 士
学位記番号	第 8319	号
学位授与の日付	昭和63年8月9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	家族性アミロイドポリニューロパチーにおける $\alpha$ アドレナリン性受容体について	
論文審査委員	(主査)	
	教授 岸本 進	
	(副査)	
	教授 吉田 博	教授 和田 博

### 論文内容の要旨

#### 〔目 的〕

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 第1型は常染色体性優性遺伝の晩発性進行性の末梢性神経疾患である。起立性低血圧を始めとする自律神経障害は予後を決する重要な要因である。患者は病勢が進行してくると血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度及び尿中NE排泄量は低下し、稀薄なNEの静注に過敏な昇圧反応を呈する。このことはFAP患者の交感神経においてはNEの慢性的な枯渇があり、そのため交感神経 $\alpha$ アドレナリン性受容体がdenervation supersensitivityの状態にあることが示唆される。本研究はFAPにおける $\alpha_1$ および $\alpha_2$ アドレナリン性受容体を結合実験により解析し、その結果をふまえ、自律神経障害に対するNE補充療法薬であるL-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS) 長期投与における $\alpha$ アドレナリン性受容体の変動について検討することを目的とする。

#### 〔方 法〕

1. 血小板膜 $\alpha_2$ 受容体の分析：対象は16名のFAP患者で病期分類は第Ⅰ期(初期)7名、第Ⅱ期(中期)8名、第Ⅲ期(末期)1名で、この中で起立性低血圧を有するものは6名であった。対照者は健常者15名である。方法はEDTA加静脈血より遠心により血小板多血漿を得、遠心で2回洗浄後、血小板を破碎し、さらに遠心し、血小板膜を調製した。結合実験では $^3\text{H}$ -yohimbineを0.4-6 nMの濃度で用い、100  $\mu\text{M}$ (-)-NEで非特異的結合を求めた。
2. 大動脈膜分画 $\alpha_1$ 受容体の分析：対象はFAP患者4名、神経疾患以外の原因で死亡した対照者14名である。方法は凍結保存していた大動脈1-3 g解凍し、外膜をとり除き、緩衝液に入れ、これを破

碎し、遠心する。上清を超遠心し、大動脈膜分画を調製した。結合実験では $^3\text{H}$ -bunazosinを0.05–0.7 nMの濃度で用い、10  $\mu\text{M}$  phentolamine で非特異的結合を求めた。

3. L-threo-DOPS長期投与中のFAP患者における血小板膜 $\alpha_2$ 受容体の検討：起立性低血圧を有するFAPの1症例にL-threo-DOPS 600mgを18ヶ月間投与し投与前、投与後1ヶ月、7ヶ月、18ヶ月に血小板膜 $\alpha_2$ 受容体を測定した。同時に血漿中L-threo-DOPSおよびNE濃度の測定、稀薄NE静注試験を行った。

#### 〔結 果〕

##### 1. 血小板膜 $\alpha_2$ 受容体の分析

健常者のBmaxは $514 \pm 38 \text{ fmol/mg protein}$ 、FAP患者では第I期で $351 \pm 35 \text{ fmol/mg protein}$ と有意に低下( $P < 0.05$ )した。第II期では $588 \pm 59 \text{ fmol/mg protein}$ 、第III期では $605 \text{ fmol/mg protein}$ と第II期以降では増加する傾向があった。起立性低血圧を有しているFAP患者では $511 \pm 66 \text{ fmol/mg protein}$ と、健常者との間に有意差を認めなかった。

##### 2. 大動脈膜分画 $\alpha_1$ 受容体の分析

本研究における $^3\text{H}$ -bunazosinを用いた結合実験により $\alpha_1$ 受容体がヒト大動脈に存在する事及びその性質が初めて明らかにされた。対照者ではBmax及びKDは $11.8 \pm 1.30 \text{ fmol/mg protein}$ 、 $0.370 \pm 0.035 \text{ nM}$ であり、他方FAP患者では $7.79 \pm 0.15 \text{ fmol/mg protein}$ 、 $0.274 \pm 0.052 \text{ nM}$ であり、Bmax、KDともにFAP患者と対照者の間に有意差を認めなかった。

##### 3. L-threo-DOPS長期投与中のFAP患者における血小板膜 $\alpha_2$ 受容体の検討

L-threo-DOPSの投与により起立性低血圧が改善したFAPの1症例における血小板膜 $\alpha_2$ 受容体数は投与前 $404 \text{ fmol/mg protein}$ 、投与1ヶ月後 $389 \text{ fmol/mg protein}$ 、7ヶ月後 $349 \text{ fmol/mg protein}$ 、18ヶ月後 $371 \text{ fmol/mg protein}$ とほとんど変化しなかった。その間、血漿NE濃度は投与前低値を示していたのが正常に復し、稀薄NE静注試験では、L-threo-DOPS投与前の過敏昇圧反応が投与後も維持されていた。

#### 〔総 括〕

1. FAPの各病症度における血小板膜 $\alpha_2$ 受容体を測定した。受容体数がFAPの初期で低下したことはこの時期における代償的交感神経活性の上昇に対応したdown regulationであり、病気の進行に伴う受容体数の増加傾向は、慢性的NE欠乏状態に対応するup regulationであることが示唆され、血小板膜 $\alpha_2$ 受容体は交感神経機能を反映することが考えられる。

2.  $^3\text{H}$ -bunazosinを用いた結合実験により初めて $\alpha_1$ 受容体がヒト大動脈に存在することを実証した。FAP患者においては、大動脈 $\alpha_1$ 受容体は変化していなかった。このことからFAPの交感神経受容体のdenervation supersensitivityに $\alpha_1$ 受容体そのものの変化は関与していないことが示唆された。

3. L-threo-DOPSが交感神経機能に与える影響を血小板膜 $\alpha_2$ 受容体を指標として検討した。18ヶ月間L-threo-DOPSを投与してもFAPの1症例における血小板膜 $\alpha_2$ 受容体数は変化しなかった。これは臨床的にも薬剤耐性が生じていないことに対応していると考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) では自律神経障害の一つとして起立性低血圧をおこす。本研究ではFAPにおける $\alpha_1$ および $\alpha_2$ 受容体の変動を検討した結果、病気の進行に伴い、慢性ノルアドレナリン枯渇を反映して血小板膜 $\alpha_2$ 受容体は増加した。また本研究によって初めてヒト大動脈に $\alpha_1$ 受容体が存在することが確認されたが、この $\alpha_1$ 受容体はFAPでは変化しなかった。また、L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserineの長期投与によっても血小板 $\alpha_2$ 受容体数には変化がみられなかった。