

Title	Brain Dopamine Transporter in Spontaneously Hypertensive Rats
Author(s)	渡邊, 嘉之
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/40029
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	わた なべ よし 之 渡 邊 嘉 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 3 0 4 2 号
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Brain Dopamine Transporter in Spontaneously Hypertensive Rats (高血圧自然発症ラットにおける脳内ドーパミントランスポータの変化)
論文審査委員	(主査) 教 授 西村 恒彦 (副査) 教 授 中村 仁信 教 授 遠山 正彌

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

高血圧自然発症ラット（以下 SHR）において脳内ドーパミン神経系の異常が多く報告されているが、ドーパミントランスポータに関する報告は少なく、高血圧発症前後で比較したものはない。今回我々は、高血圧発症前後の SHR において、ドーパミントランスポータ、D 1 レセプタおよび D 2 レセプタの変化を調べ、高血圧発症におけるドーパミンシナプス前後の変化を検討した。

【方法】

2 週令（高血圧発症前）および 15 週令（高血圧発症後）の SHR の線条体におけるドーパミントランスポータ、D 1 レセプタおよび D 2 レセプタを *in vitro* オートラジオグラフィーにて定量し、同週令の対照群（Wistar - Kyoto ラット、以下 WKY）と比較した。ドーパミントランスポータへの放射性リガンドには ^{125}I - βCIT を使用し、セロトニントランスポータへの結合は、clomipramine にて阻害した。D 1 レセプタへの放射性リガンドには ^{125}I - SCH23982 を使用し、セロトニンレセプタへの結合は、ketanserin にて阻害した。D 2 レセプタへの放射性リガンドには ^{125}I - iodospiperone を使用し、セロトニンレセプタへの結合は、ketanserin にて阻害した。尾状核-被殻、側坐核における各リガンドの特異的結合を ^{125}I - マイクロスケールを用いて定量化した。また、尾状核-被殻では内側、外側に分けて各特異的結合を測定した。

【成績】

①ドーパミントランスポータ： ^{125}I - βCIT の特異的結合は、尾状核-被殻において、SHR は高血圧発症前後のいずれにおいても、WKY と比べ有意に高値を示した（2 - week - old ; SHR $2.33 \pm 0.07 \text{ fmol/mg tissue}$, WKY 2.17 ± 0.07 , $P < 0.05$, 15 - week - old ; SHR 4.37 ± 0.11 , WKY 3.75 ± 0.11 , $P < 0.005$; mean \pm SEM)。また、2 週令において SHR の外側は内側に比べ有意に高値を示したが、WKY では有意差を認めなかった（2 - week - old ; SHR 内側 2.67 ± 0.11 , 外側 2.84 ± 0.12 , $P < 0.005$, WKY 内側 2.48 ± 0.11 , 外側 2.53 ± 0.12 , NS)。側坐核では SHR, WKY 間に差を認めなかった。

②D 1 レセプタ：尾状核-被殻における ^{125}I - SCH23982 の特異的結合は、高血圧発症後の SHR において有意に高値を示したが、高血圧発症前では差を認めなかった（2 - week - old ; SHR 3.67 ± 0.07 , WKY 3.70 ± 0.07 , NS, 15 - week - old ; SHR 3.78 ± 0.10 , WKY 3.36 ± 0.08 , $P < 0.005$ ）。側坐核では、SHR, WKY 間に差を認めなかった。

③D 2 レセプタ：尾状核-被殻および側坐核における¹²⁵I - iodospiperone の特異的結合はSHR, WKY 間に差を認めなかった。内外側で比較すると、高血圧前後のSHR, WKY 共に外側は内側に比べ高値を示した（2-week-old；SHR 内側6.55±0.42, 外側7.93±0.47**, WKY 内側6.53±0.31, 外側8.31±0.36**, 15-week-old；SHR 内側6.64±0.47, 外側7.92±0.52**, WKY 内側7.12±0.43, 外側8.37±0.53**, **P<0.005vs内側）。

【総括】

高血圧発症後のSHRでは、尾状核-被殻においてドーパミントランスポータおよびD 1 レセプタの有意な増加を認めた。高血圧発症前のSHRでは尾状核-被殻においてドーパミントランスポータのみに増加を認め、また、尾状核-被殻の外側での高値も認められた。よって、ドーパミントランスポータの増加が高血圧発症に関与していることが示された。以上の成果より¹²⁵I - βCITを用いたSPECT検査により、本態性高血圧の画像診断が行える可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

高血圧自然発症ラット（以下SHR）において脳内ドーパミン神経系の異常が多く報告されているが、ドーパミントランスポータに関する報告は少なく、高血圧発症前後で比較したものは報告されていない。2週令（高血圧発症前）および15週令（高血圧発症後）のSHRの線条体におけるドーパミントランスポータ、D 1 レセプタおよびD 2 レセプタをそれぞれ¹²⁵I - βCIT, ¹²⁵I - SCH23982, ¹²⁵I - iodospiperoneを用いたin vitroオートラジオグラフィにて定量し、同週令の対照群（Wistar - Kyotoラット）と比較した。本研究より、高血圧発症前SHRの尾状核-被殻において、ドーパミントランスポータが有意に増加していることと、尾状核-被殻の外側でも高値を示すことが明らかにされた。また、高血圧発症後SHRの尾状核-被殻においては、ドーパミントランスポータおよびD 1 レセプタが有意に増加していることが示された。本研究の成果より、高血圧の病因の一つに脳内ドーパミントランスポータの増加が関与していること、ならびに¹²⁵I - βCITを用いたSPECT検査により、高血圧の早期診断がSPECT画像を用いて行える可能性が示唆された点において博士論文に値するものと考えられる。