The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Brain Dopamine Transporter in Spontaneously Hypertensive Rats
Author(s)	渡邉, 嘉之
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40029
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名	渡邊嘉之（わたなべ よしゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　13042　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，D1レセプタおよびD2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，D1レセプタおよびD2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。D1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。D2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±0.07fmol／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±SEM）。また，2週令においてSHRの外側は内側に比べ有意に高価を示したが，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。

②D1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。

③D２レセプタ：尾状核－被殻および側坐核における^{125}I－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D１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^{123}I－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，D１レセプタおよびD２レセプタをそれぞれ^{125}I－βCIT，^{125}I－SCH23982，^{125}I－iodospiperoneを用いた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）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D１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^{125}I－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。