

氏 名 (本籍) の し た お
野 城 孝 夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 9 4 8 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 3 年 2 月 2 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 5 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Platelet α_2 -Adrenoceptors and Sympathetic
 Nerve Activity in Various Types of Human
 Hypertension.
 (各種高血圧疾患における血小板 α_2 受容体と交
 感神経機能との関係について)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 吉 永 馨 教 授 後 藤 由 夫

 教 授 平 則 夫

論 文 内 容 要 旨

〔 目 的 〕

血小板 α_2 受容体は、神経組織や血管平滑筋に分布する α_2 受容体のモデルとして多くの検討が加えられてきたが、各種高血圧症における疾患特異性やその調節機序に関する諸家の成績は、必ずしも一致していない。そこで、本研究では、交感神経活性ならびに血漿カテコールアミン(PCA)濃度の異なる3種類の高血圧症患者について、血小板 α_2 受容体を測定し、安静時ならびに立位負荷時の血漿ノルエピネフリン(PNE)濃度との関係について検討を加え、さらに、一部の症例では、交感神経抑制薬の血小板 α_2 受容体ならびにPNEに及ぼす影響についても検討を加えた。

〔 方 法 〕

検索対象は、本態性高血圧症23例(EH群: 36 ± 2.8 (SE) 才)、原発性アルドステロン症10例(PA群: 39 ± 2.2 才)、褐色細胞腫10例(Pheo群: 48 ± 2.8 才)およびこれらと同年代の正常対照12例(N群: 39 ± 2.8 才)である。未治療で常食摂取下にある各対象例について、安静臥床30分後に末梢静脈血30mlを採取し、血小板膜分画を作成した。これと ^3H -yohimbineとを用いて、radioligand binding assayをおこない、血小板 α_2 受容体数 B_{max} と解離定数 K_d とを Scatchard plot をもとに計算した。同時に採取した安静時ならびに立位15分後のPCA濃度は、高感度THI法により測定した。また、EH群の一部の症例については、guanabenz 4.0 mg/day (4例)、reserpine 0.3-0.6 mg/day (6例)、bethanidine 30 mg/day (3例)のいずれかをそれぞれ単独で4週間投与し、血小板 α_2 受容体とPCAを第2週と4週目に測定した。

〔 結 果 〕

1) B_{max} 値は、N群 211 ± 8 fmol/mg protein に対し、EH群 217 ± 10 、PA群 190 ± 14 、Pheo群 180 ± 23 と有意差を示さなかった。腫瘍摘出1ヶ月後のPA、Pheo群の B_{max} は、それぞれ、 182 ± 20 、 181 ± 23 fmol/mg protein と術前値とほぼ同じ値を示した。 K_d 値は、各群間で有意な変化を示さなかった。2) B_{max} ならびに K_d 値は、いずれも全対象例で性差を示さなかった。3) 安静時PNE濃度は、N群 147 ± 13 pg/ml に対し、EH群では 151 ± 10 と有意差を示さなかったが、PA群では 114 ± 11 と低下傾向を示し、術後1ヶ月には 161 ± 10 pg/ml と有意な上昇を示した。Pheo群におけるPCA値は、N群に比べ著しい高値を示したが ($P < 0.001$)、術後、正常域に復した。4) B_{max} およびPNEを1~2週間隔で繰り返し測定した場合、初回測定値(Y)に対し、次回測定値(X)は、 $B_{\text{max}}: Y = 1.009X + 8.00$, $r = 0.945$, $PNE: Y =$

0.992X-0.443, $r = 0.913$, と両者とも極めて良好な再現性を示した。5) Pheo群を除く全対象例におけるBmaxは、安静時PNEと有意な正相関($r = 0.471$, $P < 0.01$)を、PNEの立位時増加率(%)と有意な負の相関($r = -0.531$, $P < 0.01$)を示した。6) guanabenzもしくはbethanidine投与では、BmaxならびにPNE値は全例で低下した。一方、reserpine投与では、PNEは全例で低下したが、Bmaxは不変ないしわずかに上昇傾向を示した。Kdは薬物による変動を示さなかった。

〔考 案〕

血小板 α_2 受容体数Bmaxならびに解離定数Kdは、EH群ではN群との間に有意差を示さなかった。同様の報告もあるが、EH群でBmaxが上昇しているとの報告もあり、諸家の成績は一致していない。これは、本態性高血圧症の病態生理が多彩であるだけでなく、方法論や対象の選択方法などの違いによる可能性も否定できない。また、Pheo群において、血小板 α_2 受容体のdown-regulationは認められなかった。これは、1) down-regulationが、受容体のサブタイプ選択的に、あるいは組織選択的に起こった可能性、2) 褐色細胞腫から放出されたneuropeptide Y(NPY)などのCA以外の物質が、CAにより生じた血小板 α_2 受容体の変化を相殺している可能性、3) 血小板 α_2 受容体は、PCAそのものよりも末梢交感神経活性と機能的に関係している可能性、などが考えられる。

Pheo群を除く全対象例におけるBmaxは、安静時PNEと正相関を示し、立位時増加率と有意な負の相関を示した。BmaxとPNEはともに良好な再現性を示したことから、偶然の相関とは考えがたく、末梢交感神経活性とBmaxは同方向に調節されている可能性が示唆された。さらに、Bmaxが交感神経活性を低下させるguanabenzないしbethanidine投与により有意に低下したのに対し、交感神経活性が不変ないし上昇するとされるreserpine投与では低下せず、一方、PNEがいずれの薬物によっても有意の低下を示したことは、この可能性をさらに補強するものと考えられる。したがって、神経終末のpresynaptic α_2 受容体が血小板 α_2 受容体と同様の調節を受けるとすれば、 β 受容体や α_1 受容体で証明されているdown-regulationとは逆方向に調節され、交感神経の持続的な亢進に拮抗する可能性が考えられる。これは、presynaptic α_2 受容体を介したnegative feedback機序の生理的意義にも合致した合理的な調節様式と考えられる。

審査結果の要旨

高血圧の発生ないし維持に、交感神経系ないし副腎髄質系が如何なる関与を示すかについては、昔から多くの研究が行われてきた。その研究は大部分、血中ないし尿中カテコールアミン、またはその代謝産物を追求することによって行なわれてきたが、結果は明瞭ではなく、未解決のまま残されてきた。

そこで野城孝夫は、視点を変えて、 α 受容体の面からこの問題を研究しようとした。

血小板の α_2 受容体は、神経組織や血管平滑筋に分布する α_2 と同種のもと考えられているので、これを各種高血圧患者について測定し、血中ノルエピネフリンとの関係を研究した。

研究対象とした症例は本態性高血圧23例、原発性アルドステロン症10例、褐色細胞腫10例、正常対照12例である。被検者より採血し、血小板膜成分を分画し、 ^3H ヨヒンビンを用いて radioligand binding assay を行い、 α_2 受容体を測定した。

次のような結果が得られた。

1) Bmax値は、上記の各種疾患において有意差を示さなかった。Kd値も同様であった。原発性アルドステロン症、および褐色細胞腫の患者において、腫瘍摘出術前後においてBmaxを比較したが、有意な変化は無かった。

2) Bmax, Kdとも、性差はなかった。

3) 安静時血漿ノルエピネフリンは、本態性高血圧では正常値を示し、原発性アルドステロン症では低値を示した。

4) 褐色細胞腫を除く全症例において、Bmaxと安静時血漿ノルエピネフリンは有意な正相関を示し、立位時増加率とは有意の負の相関を示した。

これらの結果は次のように解釈される。即ち、血小板 α_2 受容体は、そして多分神経終末の α_2 受容体も、down-regulationとは逆方向に調節されているものと思われる。これはpresynaptic α_2 受容体を介したnegative feed back機序を増強するほうに働き、合理的な生体調節を意味するものと考えられる。

野城孝夫のこの研究は、交感神経系の血圧調節機構の1つの側面を明らかにしたものであり、貴重な研究と評価したい。本論文は学位に値するものと思推する。