

学位授与番号	医博乙第1171号
学位授与年月日	平成4年4月15日
氏名	五十嵐 登
学位論文題目	小児期におけるドーパミンの役割と動態 I カテコールアミン分泌抑制因子としての内因性ドーパミン系の成熟過程 II 周期性ACTH-ADH分泌過剰症におけるカテコールアミンの動態ならびにドーパミン受容体機能の検討
論文審査委員	主査 教授 谷口 昂 副査 教授 竹田 亮祐 教授 高守 正治

内容の要旨および審査の結果の要旨

ドーパミン (DA) は中枢神経系 (CNS) の活動性を抑制的に制御するが、末梢でもカテコールアミン (CA) 分泌を抑制し、また幾つかのホルモン分泌も抑制する。今回中枢、末梢における抑制系としての内因性DA系がいかに発達・成熟するのかラット/ヒトで検討し、またDA系作動不全の疾患モデルとして周期性ACTH-ADH分泌過剰症の病態につき解析した。

ラット副腎澗流系においてDA受容体 (DAR) 拮抗剤のメトクロプラミド (MCP)、ハロペリドール、スルピリドはいずれも用量依存性にノルエピネフリン (NE)、エピネフリン (E) 分泌を促進し、この効果はDA作動薬の前処理にて阻害された。幼若ラット副腎のDAR拮抗剤に対するCAの分泌反応は成熟ラットに比して有意に過大であり、3週齢までには成熟レベルにまで低下した。幼若ラット副腎の%DA含量は有意に高く、一方DARの結合容量・親和性は低値であった。ヒトのMCP負荷では、DAにより分泌制御されるアルドステロン、プロラクチンの基礎値・分泌頂値とも乳幼児期において高値であり、経年的に低下した。NE・Eの基礎値は乳幼児期において高く、MCP負荷に増加反応を示すものの頻度は年齢とともに増加した。DAの基礎値も乳児期に高く、MCP負荷にも過大な変動を示した。臍帯血リンパ球のDARは成人に比して低親和性であった。以上よりDA系によるCA代謝/ホルモン分泌制御機構は幼若期において未熟で加齢とともに成熟し、この過程にはDARの機能的発達が関与する可能性が示唆された。周期性ACTH-ADH分泌過剰症は小児期に発症し、傾眠傾向・低Na血症を伴う頑固な嘔吐・高血圧発作を周期的に反復する。本症の発作時には血/尿中のNE・E、またCNS-NE系を反映するMHPGの髄液レベル/尿中排泄は有意に増加した。一方血中DA、CNS-DA系に由来するHVA・DOPACの尿中排泄/髄液レベルは発作時有意に減少した。CNS- α_2 受容体作動薬のクロニジン (CI) は発作時の血圧を正常化し、またCI離脱下に発作が誘発された。発作時のMCP負荷でNE・Eは過大反応し、また患者リンパ球のDARは結合容量が低下していた。以上より中枢・末梢交感神経系の機能亢進が発作時の病態に深く関わること、そしてDAR機能を含めた抑制系としての内因性DA系の作動不全がこれに関与するものと推察された。

本研究は内因性ドーパミン系の小児期の発達過程を明らかにし、これらの成果をもとに周期性ACTH-ADH分泌過剰症の病態を神経内分泌学的見地より解明した価値ある論文と評価された。