



Relaxant effect of dopamine on isolated rabbit pulmonary artery

星野, 裕子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1988-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0704

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000704>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏名・(本籍) ほしのゆうこ(兵庫県)
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 医博い第563号
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
 学位授与の日付 昭和63年3月31日
 学位論文題目 RELAXANT EFFECT OF DOPAMINE ON ISOLATED
 RABBIT PULMONARY ARTERY
 (摘出ウサギ肺動脈におけるドパミンの拡張効果)

審査委員 主査 教授 岩井誠三
 教授 岡田安弘 教授 塙功

論文内容の要旨

＜緒言＞

ドパミン受容体は中枢神経系においていくつかのサブタイプ (D_1 , D_2) に分類され, その生理学的意義が検討されてきたが, 近年末梢臓器においてもドパミン受容体の存在が証明され, ドパミンの臨床応用と相まって注目されている。特に血管系においては腎動脈, 腸間膜動脈, 冠動脈, 中大脳動脈などでドパミン受容体の存在が証明され, それぞれの循環系の調節に関与していることが示唆されてきた。これら血管系のドパミン受容体はその局在と機能から DA_1 , DA_2 というサブタイプに分類されているが, いずれも血管拡張作用を有する。しかしながら臨床的に関心の高い肺循環に対する研究は乏しく, 現在までのところ肺動脈にドパミン受容体が存在するか否かは不明であり, ドパミンは肺血管抵抗を減少させる作用をもつがその作用発現に際してドパミン受容体が介在するかどうかかも不明である。本研究は肺動脈にドパミン受容体が存在することを証明し, さらに詳しくその性格, 局在について解明することを目的とした。

＜方法＞

雌雄のウサギ (体重2~3kg) より肺動脈を摘出し, 長さ20mm, 幅2mmのラセン条片を作製した。各条片を混合ガス (95%−O₂, 5%−CO₂) で飽和させた37°Cクレブス液20ml中に懸垂し, その等尺性張力変化を記録した。

各条片に α_1 −受容体遮断薬であるプラゾシン, α_2 −受容体遮断薬であるヨヒンビン, β −受容体遮断薬であるプロプラノロール, セロトニン受容体遮断薬であるメチセルガイド (いずれも10^{−6}M)

を前処置し、20分後にプロスタグランдинF₂α (5×10⁻⁷M～5×10⁻⁶M) を用いて収縮させ、その収縮が安定した後、ドパミン及びそのアゴニストであるSKF38393, LY171555, アポモルフィンを10⁻¹¹Mから10⁻⁵Mまで累積的に投与してそれぞれの容量一作用曲線を作製した。

次に種々の濃度 (10⁻⁹M～10⁻⁵M) のドパミンアンタゴニスト (シス・フルペニチキソール、ブルボカブニン、スルピライド、メトクロプラマイド、ハロペリドール)を加え、同様の実験を行つてそれらの抑制効果を比較検討した。またドパミンアンタゴニスト存在下の他の血管拡張物質(アセチルコリン、パパベリン、アデノシン)の容量一作用曲線を作製した。

ドパミン受容体の局在を調べる目的で、6-ハイドロキシドパミンを静注された別のウサギより得た肺動脈を用いて同様に実験を行い、ドパミンによる容量一作用曲線を作製した。

＜結果及び考察＞

(1) 肺動脈におけるドパミン受容体存在の証明

ドパミンは α -、 β -アドレナリン受容体遮断薬及びセロトニン受容体遮断薬の存在下で濃度依存性に拡張作用を示し、ドパミンアンタゴニストはドパミンと同様の拡張作用を示した。一方ドパミンアンタゴニストはドパミンによる拡張を著明に抑制したが、アセチルコリン、パパベリン、アデノシンによる拡張は全く抑制しなかった。これらの結果は肺動脈にドパミン受容体が存在することを示唆している。

(2) 肺動脈におけるドパミン受容体の性格

D₁, DA₁アゴニストであるSKF38393はドパミンと同様の拡張を示したが、D₂, DA₂アゴニストであるLY171555、及びアポモルフィンは有意な拡張を示さなかった。D₁, DA₁アンタゴニストであるシス・フルペニチキソール及びブルボカブニンはドパミンの拡張を著明に抑制したが、強いD₂, DA₂アンタゴニストであるスルピライドはドパミンの拡張を全く抑制しなかった。一方メトクロプラマイドとハロペリドールはD₂, DA₂アンタゴニストであるが、DA₁アンタゴニストとしての作用も有している。これらの物質はドパミンの拡張を中等度に抑制した。それらの強さの順はシス・フルペニチキソール>ブルボカブニン>メトクロプラマイド>ハロペリドールであった。これらの結果は肺動脈におけるドパミン受容体がDA₁受容体に属していることを示唆している。またこの受容体の性格はD₁受容体の性格とも似ているが、他の血管性ドパミン受容体と同様にアンタゴニストの作用から考えると少し異なっているといえる。

(3) 肺動脈におけるドパミン受容体の局在

DA₁受容体は血管平滑筋上に存在し、ドパミン刺激により平滑筋を拡張させる一方、DA₂受容体は交感神経の前シナプス膜に存在し、ドパミン刺激によりノルエピネフリンの遊離を抑制する。これまでの実験により肺動脈におけるドパミン受容体はDA₁受容体であり、血管平滑筋上に存在することが推察された。さらに6-ハイドロキシドパミン処置によりシナプス前受容体の機能を失ったウサギより得た肺動脈においてもドパミンは著明な拡張作用を示し、6-ハイドロキシドパミン処置による有意な変化はみられなかった。以上の結果より肺動脈におけるドパミン受容体は

血管平滑筋上に存在することが示唆された。

＜結語＞

- (1) 肺動脈にはドパミン受容体が存在し、ドパミンはこの受容体を介して濃度依存性の血管拡張作用を引き起こす。
- (2) このドパミン受容体は中枢性D₁、末梢性DA₁受容体に酷似した性格をもつ。
- (3) このドパミン受容体は肺動脈平滑筋上に存在する。

論文審査の結果の要旨

ドパミン投与は心拍出量、冠血流量の増加、収縮期血圧の上昇と共に腎血流量、腸間膜血流量の増加が期待できるために、ハイリスクの全身麻酔症例、各種のショック、開心術後の低心拍出量症候群など、重症例の治療過程において広く用いられている。このドパミンが肺循環に及ぼす影響を検討することは麻酔学的には呼吸管理の立場よりみて重要であり、これまでにも多くの報告がなされてきた。即ち、ドパミン投与は見かけ上肺動脈圧を上昇させるが、これは肺血流量が増加するためであり、肺血管抵抗は不变かむしろ減少するという報告や、ドパミン投与は低酸素性肺血管収縮反応を抑制するという報告がみられる。しかしながら、in vitroの実験系を用いたそのメカニズムに対する詳細な検討はなされていない。即ち血管系に対してドパミンはα-、β-、ドパミン受容体などいくつかの受容体に作用することが知られているが、肺動脈にもドパミン受容体が存在するか否かは現在までのところ、不明である。そこで我々はin vitroの実験系を用い、薬理学的手法により肺動脈におけるドパミン受容体存在の有無、さらにその性格、局在などについて検討を始めることにした。

その方法としてウサギより摘出した肺動脈を用いてラセン条片を作製し、これを37°Cクレブス液中に懸垂してその等尺性張力変化を記録した。いずれの血管もプラゾシン、ヨヒンビン、プロプラノロール、メチセルガイドが前処置されている。ここにプロスタグランдинF_{2α}を投与して安定な収縮が得られた後、ドパミンやそのアゴニストを累積的に投与してその効果を比較検討した。次に種々のドパミンアンタゴニストを加えて同様の実験を行った。さらに6-ハイドロキシドパミン処置によりシナプス前受容体の機能を失ったウサギについても同様の実験を行った。

その結果、ドパミンはα-、β-、セロトニンブロッカー存在下で濃度依存性に拡張作用を示し、肺動脈におけるドパミン受容体の存在が推察された。DA₁アゴニストであるSKF38393はドパミンと同様の拡張作用を示し、DA₁アンタゴニストであるシス・フルベンチキソール、ブルボカブニンが最も強くその拡張作用を抑制した。ドパミンによる血管拡張作用は、交感神経の前シナプス膜上に存在するドパミン(DA₂)受容体と血管平滑筋上に存在するドパミン(DA₁)受容体の活性化により生じるが、ウサギ肺動脈においては6-ハイドロキシドパミン処置により神経末端を破壊してもその拡張効果に変化がみられなかったため、ドパミンは肺動脈血管平滑筋上の受容体を介

して拡張作用をひきおこすことが示唆された。

以上本研究は兎摘出肺動脈切片を用いてそのドパミンレセプターの存在について研究したものであり、従来不明であったその局在を証明することが出来たことは、今後の肺循環の研究に重要な知見を得たものとして価値ある集積と認め、よって本研究者は医学博士の学位を得る資格ありと認める。