

論文の内容の要旨

論文題名 Dopamine inhibits renal $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$ cotransporter in rabbits and normotensive rats but not in spontaneously hypertensive rats.

ドーパミンはウサギと正常血圧ラットの腎臓内ナトリウム重炭酸共輸送体の作用を抑制するが自然発生高血圧ラットでは抑制しない。

氏名 国見 基瑩

研究目的 ドーパミンは数多くの作用を有する内因性的のカテコラミンである。ドーパミンは今日では腎臓の血流動態や水分、電解質を変化させ、全身の血圧の重要な調節因子としても認識されている。このドーパミンは腎近位尿細管で L-Dopa から産出されることが知られており、腎内局所での Na 利尿作用が注目されている。特に腎近位尿細管において、ドーパミンはナトリウムポンプ ($\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$) やナトリウム、プロトン交換輸送体 (Na^+/H^+) の抑制を通じてナトリウムの再吸収を抑制していると考えられている。このドーパミンとその受容体システム (D1) の欠損は遺伝的な高血圧の病理学的な要因であると提唱されている。しかしながら、従来からの報告ではドーパミンの尿細管直接作用について一定の見解は得られておらず、ドーパミンの近位尿細管作用には不明の点も多く残っている。

方法 単離した近位尿細管機能をできるだけ *in vivo* の条件に近づける為にノルエピネフリン (NE) を加えたダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) にて尿細管基底側を灌流した。細胞内ナトリウム濃度 ($[\text{Na}^+]_i$) や細胞内 pH (pH_i) は蛍光色素である SBFI/AM と BCECF/AM を用いて測定し

た。

結果 まずウサギの近位尿細管を管腔側が虚脱した状態で DMEM+NE 液を用いて微小灌流すると Na ポンプが活性化し、細胞内のナトリウム濃度 ($[Na^+]_i$) は in vivo に近い状態 (約 20 mM) まで低下した。この状態でドーパミンを基底側に添加すると $[Na^+]_i$ が速やかに上昇したが、この上昇反応はナトリウムポンプ (Na^+, K^+ -ATPase) 抑制剤であるウアバインによっても抑制されず、ナトリウムポンプの抑制を介したものではないことが示された。一方ナトリウム重炭酸共輸送体 (NBC) の stoichiometry を調べると、DMEM+NE 存在下では in vivo と同じ $1Na^+:3HCO_3^-$ で機能していることが確認された。次いで溶液の重炭酸濃度低下に対する pH_i 低下反応を解析した結果、ドーパミンは DMEM+NE 存在下で NBC 活性を有意に抑制することが判明した。このドーパミンによる NBC 抑制作用は DA1 拮抗作用薬である SCH23390 により消失し、さらにプロテインキナーゼ A 抑制剤である H-89 によっても消失した。またこの作用は DA2 拮抗作用薬であるスルピリドでは消失せず、DA1 のアゴニストである SKF38393 や、細胞膜透過性のアデノシン 3', 5' サイクリックモノフォスフェイト (CPTcAMP) により再現された。以上からドーパミンは DA1 受容体を介して、細胞内 cAMP 濃度を増加させることにより NBC 活性を抑制することが初めて示された。一方、ドーパミンによる NBC 抑制作用は WKY ラットではウサギと同様に認められたが、自然発生高血圧ラット (SHR) においては認められなかった。しかし CPT cAMP による NBC 活性の抑制については WKY と SHR で差を認めず、また炭酸脱水素阻害薬や副甲状腺ホルモンによる NBC 活性の抑制についても WKY と SHR で差を認めなかった。

結論 ドーパミンは腎近位尿細管基底側でのナトリウム重炭酸共輸送体 (NBC) を DA1 受容体を介して抑制する。SHR では DA1 情報伝達系に何らかの異常があり、ドーパミンによる NBC 抑制作用が欠如している。その結果起こるナトリウム貯留が SHR における高血圧発症に関与する可能性が示唆された。