メニエール病におけるアドレナリン性受容体

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 松永 亨教授)

前 田 一

ADRENOCEPTORS IN SUBJECTS WITH MENIERE'S DISEASE

HAJIME MAEDA, M. D.

Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School, Osaka

The pathogenesis and the state of Meniere's disease involve in disturbance of systemic and/or local autonomic nerve function. In the present studies, author investigated this autonomic disturbance through adrenergic receptor function. Beta-adrenoceptors in human lymphocytes and alpha-adrenoceptors in human platelets were measured in vertiginous patients using radioligand ^3H -dihydroalprenolol (DHA) and ^3H -yohimbine, respectively. There was no significant difference in ^3H -DHA and ^3H -yohimbine binding between healthy subjects and patients with Meniere's disease or vertigo (peripheral origin). There was also no significant difference in the bindings between patients with vertigo and dizziness when measured and patients without them.

Moreover, the effect of stress, such as immobilization or electric shock, on adrenoceptors in rat parotid glands was also examined. There was no change in ^3H -DHA binding to parotid glands of restrained rat for 6 days, compared with that of controls. However, the maximal amount (B_{max}) of ^3H -DHA binding in electric shock rats increased for 6 days while dissociation constant (K_D) for DHA was no change. ^3H -Prazosin binding to alpha 1-adrenoceptors in parotid glands was not influenced by immobilization or electric shock.

These findings suggest that the patients with Meniere's disease reveal no systemic disorder in amount of adrenoceptors.

Key words: Meniere's disease, adrenoceptor, stress, human, ratA87—0805—90542

I はじめに

メニエール病を含めためまいの発現機序として、自律神経系を介しての内耳、脳幹部循環不全を指摘する数多くの報告がみられる^{1)~3)}。また、めまいの発現は、それ自体、ストレスとなって、冷汗、嘔気、嘔吐などの自律神経症状をひき起こす。このように、メニエール病の病因、病態には、それが原因であるか、結果であるかを問わず、自律神経系の異常が深くかかわっていると考えられる。

メニエール病患者において、血中ノルエピネフリン (NE) 量は、安静時、起立負荷時に正常であるにもかかわらず、起立負荷時や NE 注入時の血圧上昇の反応性の低下が報告されている⁴⁾。このことは、循環系に影響を与える交感神経機能の低下を意味し、しかも、その低下の原因が、NE 放出段階以前によるものではなく、放出された NE が受容体に結合してから昇圧反応がおこるまでのいずれかにあることを意味する。そこで、血管平滑筋のアドレナリン性受容体について検討する必要性が生じ

るが、血管壁には、ラジオ・レセプター・アッセイをするのに十分なアドレナリン性受容体が存在せず、組織採取の問題もあり、血球成分を用いてアドレナリン性受容体を測定した。

血球成分として、リンパ球は β 受容体を持つことが知られ、リガンドとしては、 ^3H -dihydroalprenolol (DHA)がよく使われ⁵⁾⁶⁾、また、血小板は α_2 受容体を持ち、リガンドとして、 ^3H -yohimbineがよく使われ^{7)~9)}、両者は臨床的にもかなり研究されてきた。ヒト血球成分には、 α_1 受容体を持つものはない。

そこで、今回、メニエール病患者のリンパ球 β 受容体、および、血小板 α_2 受容体を、それぞれ、 ^3H -DHA および ^3H -yohimbine を使って測定し、健康成人のそれと比較、検討した。

さらに、循環系への影響要因として、ストレスは脳辺縁系一視床下部を介して働くことが考えられるので、ストレスに対するアドレナリン性受容体の影響についてもラットを使って検討した。ただ、ラット血管壁にもアドレナリン系薬剤の収縮反応等により、アドレナリン性受容体が存在するとされるが、放射性標識リガンドを使った結合実験では、その受容体量の少なさより測定は非常に難しいため¹⁰⁾、同じ末梢組織として α 、 β 両受容体ともにもつラット耳下腺を用いた。

Ⅱ 対象と方法

1. 対象

対象は大阪大学耳鼻咽喉科外来、および、入院中のメニエール病患者 25名 (男 20名、女 5名)、末梢性めまい患者 13名 (男 5名、女 8名)と健康成人 21名 (男 14名、女 7名)であった。平均年齢はメニエール病 52歳 (27~66歳)、末梢性めまい 46歳 (29~56歳)、健康成人 40歳 (30~54歳)であった。

2. リンパ球 β 受容体⁶⁾

Böyum の変法¹²⁾により、静脈血からリンパ球を分離した。EDTA (終濃度 5mM) 加血液を Ficoll-Hypaque 濃度勾配で遠沈分離し、この画分を生理食塩水で、150g、15分間、2回遠沈した。これをリンパ球として結合実験に使った。一部をとり、チュルク液で染色し血球計算板でリンパ球を計数した。結合実験は、 $(-)^3\text{H}$ -dihydroalprenolol (DHA) (New England Nuclear, specific activity 90.0 Ci/mmol) を用い、その反応液は、100mM NaCl, 50mM Tris HCl 緩衝液 (pH 7.4), 10mM MgCl_2 , 1 mM EDTA とし、 $50\sim 200 \times 10^4$ 個のリンパ球を 1 ml

の反応液で、37°C、12分間 インキュベートし、ガラス線維ろ紙 (Whatman GFF) でろ過し、氷冷した 5 ml 反応液でろ紙を 3 回洗浄後、ろ紙上の放射能活性を液体シンチレーション計にて測定した。非特異的結合は 10 μM ($\pm$) propranolol HCl (Sigma) 存在下の結合とし、propranolol 非存在下の結合との差を特異的結合とした。 ^3H -DHA は、0.5~5nM の濃度を用いて飽和曲線を求め、Scatchard plot¹³⁾ より最大結合量 (B_{max}) と解離定数 (K_D) を決定した。

3. 血小板 α_2 受容体

Motulsky らの方法¹⁴⁾に準じ α_2 受容体を測定した。EDTA (終濃度 5mM) 加静脈血を 160g 20分間室温で遠沈し、血小板多血漿 (PRP) を得た。さらに、4°C、5000g、10分間遠沈を行い、血漿を除き、100mM NaCl, 50mM Tris HCl 緩衝液 (pH 7.4), 5mM EDTA を含む液を用い、4°C、5000g、10分間の遠沈を 2 回行った。次に、血小板を 5mM Tris HCl 緩衝液 (pH 7.4), 0.5 mM EDTA を含む低張液中で、シリコン処理をした no-clearance テフロン・ガラス・ホモゲナイザーによりホモジネートにした。なお、血小板の実験では、プラスチック試験管、プラスチックピペットを使い、ガラス製品はシリコン処理したものを使った。

結合実験では、 ^3H -yohimbine (New England Nuclear, specific activity 89.7 Ci/mmol) を 0.5~6nM の濃度で用い、反応液は 50mM Tris HCl 緩衝液 (pH 7.4), 0.5mM EDTA とし、1 ml の血液から得られた血小板を 1 ml の反応液で、25°C、30分間インキュベート後、ガラス線維ろ紙でろ過し、氷冷した 5 ml 反応液にて 3 回ろ紙を洗浄後、液体シンチレーションによりろ紙上の ^3H を測定した。非特異的結合は 100 μM $(-)$ norepinephrine bitartrate (Sigma) 存在下の結合とした。Scatchard plot¹³⁾ より最大結合量 (B_{max}) と解離定数 (K_D) を求めた。蛋白定量は牛血清アルブミンを標準とし、Lowry らの方法によった¹⁵⁾。

4. ストレス・ラット

ラットは体重 200gr 前後の雄性ウィスター系を用いた。ストレスとして、拘束、および、電気ショックを行った。拘束として、毎日 1 回 6 時間、ボールマン・ケージⅢ型 (夏目製作所) にラットを入れ、首・体幹の運動を制限し一定の腹臥位に固定することを 6 日間続けた。電気ショックでは、ボールマン・ケージで体幹を固定したラットの尾根部に電極をつけ、10秒毎に 130V の電圧を毎日 20時間かけた。一定のストレス負荷後、pento-

barbital 麻酔下にラット耳下腺を取り出した。

取り出した耳下腺は Bylund らの方法¹¹⁾により結合実験を行った。耳下腺に 50mM Tris HCl 緩衝液を加え、テフロン・ガラス・ホモゲナイザーで組織を破碎後、ホモジネートを 4°C、10wg、20分間超遠沈を行い、50mM Tris HCl 緩衝液にて再びホモジネートにしたものを膜標品とした。結合実験は 5mg 耳下腺湿重量を含む 1ml の反応液 (50mM Tris HCl 緩衝液) で、放射性標識リガンドとして、 β 受容体に ^3H -DHA, α_2 受容体に ^3H -yohimbine, α_1 受容体に ^3H -prazosin (New England Nuclear, specific activity 17.4 Ci/mmol) を用い、非特異的結合を求めるために、それぞれ 10 μM ($\pm$) propranolol HCl, 100 μM ($-$) norepinephrine bitartrate, 10 μM phentolamine HCl (日本チバガイギー) を用いた。インキュベートは 25°C、30 分間行い、その後、ホモジネートをガラス繊維ろ紙 (Whatman GFF) でろ過し、ろ紙上の ^3H を液体シンチレーションで測定した。 ^3H -DHA は 0.5-5nM, ^3H -yohimbine は 5nM, ^3H -prazosin は 0.1-1.5nM の濃度を使った。

5. 薬剤, その他

薬剤の入手先を特に記載したもの以外は市販品の上級のものを使った。なお、ラットの Dexamethasone sulfate Na 塩 (Scheling) 投与は 5mg/kg/日 を 1 日 2 回に分け、4 日間腹腔内投与した。

数値は、特に記載のない場合すべて、平均 $\pm$ 標準誤差を示し、検定は t 検定を行った。

Ⅲ 結 果

1. リンパ球 β 受容体

リンパ球への ^3H -DHA の結合は、DHA 濃度が増加するにしたがい飽和し、5nM の濃度では、非特異的結合の特異的結合に対する比率は約 85% 程度であり、Scatchard plot は、ほぼ直線を示す (図 1)。Scatchard plot より最大結合量 ($B_{\max}$) と解離定数 (K_D) を求めると、表 1 に示すように、健康成人 11 名の $B_{\max}$, K_D はそれぞれ 8930 $\pm$ 740/cell, 2.5 $\pm$ 0.4nM で、メニエール病患者 14 名、末梢性めまい患者 7 名のそれは、それぞれ、8660 $\pm$ 770/cell, 2.0 $\pm$ 0.3nM; 10250 $\pm$ 1040/cell, 2.4 $\pm$ 0.5nM で 3 群間に有意差は認めなかった。また、メニエール病、末梢性めまい患者で測定時に回転感、ふらふら感等のめまい症状を訴えるものが、メニエール病患者 4 名、末梢性めまい患者 3 名、計 7 名に認められたが、その群の $B_{\max}$, K_D はそれぞれ、8820 $\pm$ 1070/cell,

図 1

^3H -DHA のヒトリンパ球への飽和曲線。特異的結合と非特異的結合 (直線) を示す。代表例 1 例を示した。挿入図はその Scatchard plot を示す。

表 1 リンパ球 β -アドレナリン性受容体

	例数	^3H -DHA 最大結合量 (/cell)	解離定数 (nM)
健康成人	11	8930 $\pm$ 740	2.5 $\pm$ 0.4
メニエール病	14	8660 $\pm$ 770	2.0 $\pm$ 0.3
末梢性めまい症	7	10250 $\pm$ 1040	2.4 $\pm$ 0.5
測定時めまい症状を 有する	7	8820 $\pm$ 1070	2.3 $\pm$ 0.4
有しない	14	9380 $\pm$ 800	2.4 $\pm$ 0.3

数値は平均 $\pm$ 標準誤差を示す。

2.3 $\pm$ 0.4nM で、めまい症状を測定時に訴えないメニエール病患者 10 名、末梢性めまい患者 4 名、計 14 名の群のそれは、9380 $\pm$ 800/cell, 2.4 $\pm$ 0.3nM で、めまい症状の有無による両群間には有意差はなかった。

2. 血小板 α_2 受容体

血小板への ^3H -yohimbine の結合は、図 2 に示すように、飽和性であり、5.5nM の yohimbine の濃度では非特異的結合は、特異的結合の約 25% であり、Scatchard plot は直線を示した。表 2 に示したように、健康成人 10 名の $B_{\max}$, K_D は、それぞれ 163 $\pm$ 27 fmol/mg 蛋白で、メニエール病患者 11 名、末梢性めまい患者 6 名のそれは、それぞれ 157 $\pm$ 18 fmol/mg 蛋白, 0.9 $\pm$ 0.1nM:

図 2

ヒト血小板への ^3H -yohimbine 結合の飽和曲線とその Scatchard plot (挿入図)。代表例、特異的結合および非特異的結合を示す。

表 2 血小板 α_2 -アドレナリン性受容体

	例数	^3H -Yohimbine 最大結合量 (fmol/mg prot.)	解離定数 (nM)
健康成人	10	163 ± 27	1.0 ± 0.1
メニエール病	11	157 ± 18	0.9 ± 0.1
末梢性めまい症	6	150 ± 10	1.0 ± 0.1
測定時めまい症状を 有する	5	137 ± 15	1.0 ± 0.1
有しない	12	161 ± 16	1.0 ± 0.1

数値は平均±標準誤差を示す。

150 ± 10 fmol/mg 蛋白, 1.0 ± 0.1 nM で三群間に有意差は認めなかった。測定時に、めまい症状を有したものは、メニエール病患者 2 名、末梢性めまい患者 3 名、計 5 名で、一方、めまい症状のなかったものは、それぞれ 9 名、3 名、計 12 名であったが、症状のある群の $B_{\max}$, K_D は 137 ± 15 fmol/mg 蛋白, 1.0 ± 0.1 nM で、一方、ない群のそれは、 161 ± 16 fmol/mg 蛋白, 1.0 ± 0.1 nM と両群間に有意差は認めなかった。

3. ストレス負荷ラット (表 3, 4)

約 200gr のラットを 6 日間、普通の飼育箱に置き、飼料、水を自由に取らせておくと、その体重は 50 ± 15 gr

図 3

電気ショック負荷日数と耳下腺 β 受容体量の関係。カッコ内は例数を、直線の長さは標準誤差を示す。

増加する。ところが、毎日 6 時間、運動できないように拘束し、拘束の間、水のみを取ることができるようにすると、ラットの体重は 6 日間で 55 ± 15 gr 減少する。さらに、ラットを拘束しその間、尾部を通電刺激すると、ラット体重は、その日数により、6 日間で 64 ± 24 gr, 3 日間で 58 ± 15 gr, 1 日間で 20 ± 8 gr 減少する。しかし耳下腺湿重量は、対照群 70 ± 4 mg, 拘束群 68 ± 4 mg, 電気ショック群 65 ± 5 mg と、体重の増減とは対照的に、ストレスによるその変化はほとんどない。

一方、耳下腺への ^3H -DHA の $B_{\max}$ は、対照ラットで 3.12 ± 0.39 pmol/gr, 拘束ラットで 3.42 ± 0.63 pmol/gr と両群間に有意差は認めなかった。ところが、図 3 に示すように電気ショック負荷ラットでは、1 日目で 3.40 ± 0.77 pmol/gr, 3 日目で 8.27 ± 0.48 pmol/gr ($p < 0.001$), 6 日目で 11.91 ± 3.02 ($p < 0.1$) と、負荷日数の増加とともに ^3H -DHA の最大結合量の増加がみられた。これ以上長い日数、電気ショック負荷をすると死ぬラットが出てきた。拘束ストレス、および、電気ショック負荷ラットの ^3H -DHA の K_D は、それぞれ 1.0 ± 0.1 nM, 1.3 ± 0.4 nM と対照ラットのそれ 1.0 ± 0.1 nM と差は認めなかった。次に、ストレス時に副腎皮質から多く血中に放出される糖質コルチコイドの耳下腺 ^3H -DHA 結合部位に対する影響について調べた。Dexamethasone 5mg/kg/日 を 4 日間腹腔内投与したが (ストレスは負荷せずに), ^3H -DHA の $B_{\max}$, K_D は、それぞれ 3.73 ± 0.40 pmol/g, 1.1 ± 0.1 nM と対照群のそ

表 3 ラット耳下腺の β -アドレナリン性受容体

	例数	体重増減 (gr)	耳下腺重量 (mg)	$^3\text{H-DHA}$ 最大結合量 (pmol/g)	解離定数 (nM)
対 照 ラ ッ ト	6	+50 $\pm$ 15	70 $\pm$ 4	3.12 $\pm$ 0.39	1.0 $\pm$ 0.1
拘 束 ラ ッ ト	4	-55 $\pm$ 15	68 $\pm$ 4	3.42 $\pm$ 0.63	1.0 $\pm$ 0.1
電気ショックラット (6日間)	4	-64 $\pm$ 24	65 $\pm$ 5	11.91 $\pm$ 3.02*	1.3 $\pm$ 0.4
(3日間)	3	-58 $\pm$ 15	68 $\pm$ 6	8.27 $\pm$ 0.48**	1.1 $\pm$ 0.1
(1日間)	3	-20 $\pm$ 8	68 $\pm$ 4	3.40 $\pm$ 0.77	1.1 $\pm$ 0.2
Dexamethasone 投与ラット	3	+20 $\pm$ 10	68 $\pm$ 4	3.73 $\pm$ 0.40	1.1 $\pm$ 0.1

数値は平均 $\pm$ 標準誤差* $p < 0.1$ ** $p < 0.001$

対照ラットは6日間、普通の飼育箱で飼った。拘束ラットは、6日間、毎日6時間拘束をした。電気ショックは毎日20時間、尾部に電気ショックを与えた。Dexamethasone 5 mg/kg/日を4日間腹腔内投与した。

表 4 ラット耳下腺の α_1 -アドレナリン性受容体

	例数	$^3\text{H-Prazosin}$ 最大結合量 (pmol/g)	解離定数 (nM)
対 照 ラ ッ ト	5	1.42 $\pm$ 0.07	0.22 $\pm$ 0.11
拘 束 ラ ッ ト	4	1.49 $\pm$ 0.15	0.26 $\pm$ 0.08
電気ショックラット	4	1.45 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.13
Dexamethasone 投与ラット	3	1.46 $\pm$ 0.06	0.24 $\pm$ 0.11

数値は平均 $\pm$ 標準誤差

ストレス負荷は表3と同じ。すべて6日間負荷を行った。Dexamethasone は4日間投与した。

れと有意差は認めなかった。

一方、ラット耳下腺への $^3\text{H-prazosin}$ 結合について検討したところ、対照ラットでの $B_{\max}$, K_D は、1.42 $\pm$ 0.07 pmol/g, 0.22 $\pm$ 0.11 nM, 拘束ストレス負荷6日間ラットのそれは、1.49 $\pm$ 0.15 pmol/g, 0.26 $\pm$ 0.08 nM, 電気ショック負荷6日間ラットのそれは、1.45 $\pm$ 0.05 pmol/g, 0.24 $\pm$ 0.13 nM と三群間に差はみられなかった。また、4日間 Dexamethasone 投与ラット (ストレスは負荷せずに) でも、 $^3\text{H-prazosin}$ の $B_{\max}$, K_D は 1.46 $\pm$ 0.06 pmol/g, 0.24 $\pm$ 0.11 nM と対照のそれと差を認めなかった。また、 α_2 アドレナリン性受容体に結合する $^3\text{H-yohimbine}$ について検討したが、対照、拘束ストレス負荷、電気ショック負荷、いずれのラットにも、その特異的結合は認めなかった。

Ⅳ 考 按

多くのアドレナリン性受容体量は、生理的状态においてそのホルモン (アゴニスト) 量により調節されている。たとえば、自律神経機能不全を持つ Shy-Drager 症候群では、内因性カテコラミン低下を示し、外因性ノルエピネフリン (NE) に過剰反応を呈し (denervation supersensitivity), 血小板 α_2 受容体量の増加がみられると報告されている¹⁶⁾。また、ラットに β 遮断剤 propranolol を慢性投与し、内因性カテコラミンを遮断すると、心、肺、リンパ球で β 受容体量が増加すると報告されている¹⁷⁾。逆に、加齢によりヒト血小板 α_2 受容体量の減少がみられるが、それは血中 NE の増加のためと考えられる⁸⁾。なお、ヒトリンパ球 β 受容体量は、加齢により影響を受けないとされている¹⁸⁾。

メニエール病、末梢性めまい患者の血中 NE 量は、健康成人のそれと比較し、安静時、起立負荷時とも差がないと、吉田が報告している⁴⁾。そして、今回の成績では、メニエール病、末梢性めまい患者のリンパ球 β 受容体、血小板 α_2 受容体ともに、その量および yohimbine, DHA への親和性において、健康成人と差がなかったが、このことは、アゴニストによる受容体量の調節から考えると (エピネフリンの問題は残っているが) 当然のことと思われた。また、今回の成績には示さなかったが、加齢による血小板 α_2 受容体量の減少について健康成人 22 名 (21~58歳) を対象とし検討し、その事実を再認したが、今回の疾患別における程度の年齢差では差を認めなかった。

めまいの発現機序として自律神経系を介しての内耳・

脳幹部の循環不全を指摘する報告¹⁾²⁾³⁾や、前庭・自律神経反射によるめまい発現時の血中 NE の増加の報告⁴⁾⁸⁾より、めまい患者を測定時に、回転感、および、ふらふら感等のめまい症状のある群とない群に分けて、リンパ球 β 受容体、血小板 α_2 受容体について比較したが、両群間に差は認められなかった。

以上のことから、メニエール病の病因、病態、およびめまいの発現機序におけるアドレナリン性受容体の量的異常は考えがたいと思われた。

さらに、ストレスによるアドレナリン性受容体の変動を検討するために、ラットに種々のストレスを負荷し、末梢組織の耳下腺を用いて受容体を測定した。ラット耳下腺には、アドレナリン性受容体として生理的狀態で α_1 および β 受容体を持ち、 α_1 受容体は電解質（とくにカリウムイオン）の分泌の調節を、 β 受容体はアミラーゼ分泌の調節を行っている²⁰⁾。また、ある条件下では、 α_2 受容体の存在も報告されている¹¹⁾。このように、ラット耳下腺はその操作の容易性と一匹で測定に必要な量の組織が得られることとあわせて、アドレナリン性受容体の研究に格好の組織といえる。

拘束負荷 6 日間、および、電気ショック負荷 3 日間、6 日間のラットでは、体重の減少がみられるが、耳下腺の重量は、対照ラットのそれと差がみられない。今回の拘束と同一条件負荷ラットでは、脳内の NE 代謝回転の亢進と脳 β 受容体の減少が報告されている²¹⁾が、耳下腺において、今回、 β 受容体への ^3H -DHA の結合は、 $B_{\max}$ 、 K_D とも対照ラットのそれと差がなかった。ところが、電気ショック負荷ラットでは ^3H -DHA の $B_{\max}$ の増加が 3 日目より有意 ($p < 0.001$) に見られ、負荷日数の増加にしたがって、 $B_{\max}$ も増加する。この時、DHA に対する K_D には、対照のそれとは差がみられない。一方、耳下腺 α_1 受容体への ^3H -prazosin の結合は、拘束、および、電気ショック負荷ラットで $B_{\max}$ 、 K_D とも、対照のそれと差はみられなかった。また、耳下腺 α_2 受容体への ^3H -yohimbine の結合は、対照、および、ストレス負荷ラット、いずれにも特異的なものは認めなかった。

一般に、ストレスにより副腎髄質からカテコラミンが分泌され、また、交感神経系の緊張が高まることにより、アドレナリン性ホルモン（アドレナリン性アゴニスト）の分泌が増えると考えられ、そのためにアドレナリン性受容体が減少する（down regulation）と考えられるが、今回の成績はこのことに反する。

また、ストレス時には副腎皮質より糖質コルチコイドも分泌される。糖質コルチコイドは、リンパ球 β 受容体を増加させるとの報告²²⁾があり、今回、糖質コルチコイド、Dexamethasone を 4 日間ラットに投与したが、耳下腺 β 、 α_1 受容体には影響がなかった。

ラット顎下腺のアドレナリン性受容体の増加は、レセルピン投与や除神経によりおこるとの報告¹¹⁾があり、それによると、レセルピン投与によりその受容体の増加は α_2 受容体 $> \beta$ 受容体 $> \alpha_1$ 受容体 の順で、レセルピンによるカテコラミンの枯渇による up regulation と考えられている。今回の電気ショックはそのストレスの強さから考えて、さらに、 β 受容体量の増加の時間経過とその大きさがレセルピン投与のそれと似ていることから、カテコラミンの枯渇がおこったものと考えられる。 α_1 受容体量の変動がみられなかったのは、レセルピン投与の報告では顎下腺を使い、今回のは耳下腺を使ったので、臓器差のためかもしれない。また、 α_2 受容体がレセルピン投与で増加したのに、電気ショックで増加がみられなかったのは、前者がリガンドとしてアゴニストの ^3H -clonidine を使い、後者がアンタゴニストの ^3H -yohimbine を用いたためと考えられる。事実、レセルピン投与ラット顎下腺では ^3H -yohimbine の特異的結合はみられないと報告されている¹¹⁾。

以上より、ストレス時には末梢組織のアドレナリン性受容体の変動はきわめておこりがたく、電気ショック等の強く、かつ、長いストレスが加わったときのみ（カテコラミン枯渇時） β 受容体が増加するが、 α_1 受容体はさらに変動をおこしにくいと考えられる。さらに、めまい患者のめまい症状有無との関係を考えあわせると、ヒトにおいて、ストレス時には末梢組織のアドレナリン性受容体の変動はおこりにくいと考えられ、吉田の報告⁴⁾にあるメニエール病における内因性、外因性 NE に対する反応低下は、循環系のアドレナリン受容体そのものには、原因がなく、受容体の質的变化、または、受容体から昇圧反応に至るまでの受容体以後のステップの異常が示唆され、今後、この面での研究がさらに必要と考えられ、めまいの成因、治療に役立つものと思われる。

V ま と め

1. メニエール病患者、および、末梢性めまい患者のリンパ球 β 受容体、血小板 α_2 受容体を ^3H -DHA、 ^3H -yohimbine を使って測定したが、疾患別では健康成人と比較し、最大結合量、解離定数とも差がなかった。ま

た、めまい症状の有無により、患者を2群に分けて検討したが、最大結合量、解離定数とも差はなかった。

2. ストレスのアドレナリン性受容体への影響について、ラット耳下腺を使って検討したところ、拘束ストレスでは α_1 β 受容体の変動はみられないが、電気ショック・ストレスでは β 受容体のみの増加がみられ、 α_1 受容体の変動はみられなかった。

3. 以上より、メニエール病、末梢性めまいの病因、病態には、アドレナリン性受容体の量的異常の関与はないと推察された。

参 考 文 献

- 1) 松永 亨: 宿題報告 めまいの発生機序 — 自律神経系の関与について — 日耳鼻 86: 1318-1320, 1983.
- 2) 内藤 備: 宿題報告 メニエール病 — 教室における最近の業績を中心に — 耳鼻臨床 66増1: 1-48, 1973.
- 3) 水野錠二: Meniere 病における循環障害について 日耳鼻 69: 2060-2087, 1966.
- 4) 吉田淳一: めまい患者の自律神経機能 日耳鼻 86: 421-429, 1983.
- 5) Williams LT, Synderman R and Lefkowitz RJ: Identification of β -adrenergic receptors in human lymphocytes by $(-)^3\text{H}$ -alprenolol binding. J Clin Invest 57: 149-155, 1976.
- 6) Watanabe Y, Lai RT, Higuchi H et al: Beta-adrenoceptors of human lymphocytes: Decrease in affinity of agonist for $(-)^3\text{H}$ -dihydroalprenolol binding sites by cytoplasmic fractions. Life Sci 28: 1399-1405, 1981.
- 7) Daiguji M, Meltzer HY and U'Prichard DC: Human platelet α_2 -adrenergic receptors: Labeling with ^3H -yohimbine, a selective antagonist ligand. Life Sci 28: 2705-2717, 1981.
- 8) Brodde OE, Anlauf M, Graben N et al: Age-dependent decrease of α_2 -adrenergic receptor number in human platelets. European J Pharmacol 81: 345-347, 1982.
- 9) Motulsky HJ and Insel PA: ^3H -Dihydroergocryptine binding to α -adrenergic receptors of human platelets. A reassessment using the selective radioligands ^3H -prazosin, ^3H -yohimbine, and ^3H -rauwolscine. Biochem Pharmacol 31: 2591-2597, 1982.
- 10) Bobik A: Identification of alpha adrenoceptor subtypes in dog arteries by ^3H -yohimbine and ^3H -prazosin. Life Sci 30: 219-228, 1982.
- 11) Bylund DB, Martinez JR and Pierce DL: Regulation of autonomic receptors in rat submandibular gland. Mol Pharmacol 21: 27-35, 1982.
- 12) Böyum A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from blood. II. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at lg. Scand J Clin Lab Invest 21 (Suppl 97): 77-89, 1968.
- 13) Scatchard G: The attraction of small molecules and ions. Ann NY Acad Sci 51: 660-672, 1949.
- 14) Motulsky HJ, Shattil SJ and Insel PA: Characterization of α_2 -adrenergic receptors on human platelets using ^3H -yohimbine. Biochem Biophys Res Commun 97: 1562-1570, 1980.
- 15) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL et al: Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 193: 265-275, 1951.
- 16) Davis J, Sudera D and Sagnella G: Increased numbers of alpha receptors in sympathetic denervation supersensitivity in man. J Clin Invest 69: 779-784, 1982.
- 17) Aarons RD and Molinoff PB: Changes in the density of beta adrenergic receptors in rat lymphocytes, heart and lung after chronic treatment with propranolol. J Pharmacol Exp Ther 221: 439-443, 1982.
- 18) Doyle V, O'Malley K and Kelly JG: Human lymphocyte β -adrenoceptor density in relation to age and hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 4: 738-740, 1982.
- 19) 岡田益明 吉田淳一 松永 亨: カロリクテストにおける血中カテコラミンと血圧の関係 日耳鼻 86: 1005-1009, 1983.
- 20) Strittmatter WJ, Davis JN and Lefkowitz RJ: α -Adrenergic receptors in rat parotid cells. J Biol Chem 252: 5472-5477, 1977.
- 21) Yamaguchi I, Torda T, Hirata F et al: Adreno-

ceptor desensitization after immobilization stress or repeated injection of isoproterenol. Am J Physiol 240: H691-H696, 1981.

- 22) Brooks SM, McGowan K and Altenau P: Relationship between β -adrenergic binding in lymphocyte and severity of disease in asthma. Chest, suppl 75: 232-234, 1979.

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲をいただいた松永

亨教授に心より感謝致すとともに、御指導、御協力いただきました大阪大学医学部第1薬理学教室の吉田博教授をはじめとする諸先生、ならびに、御協力頂いた耳鼻咽喉科教室の先生方に深謝致します。

(原稿受付 昭和59. 1. 9日)

別刷請求先 〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室 前田 一