ヒト正常副腎の catecholamine 含量

中 田 瑛 浩
富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 片山 喬教授)
小 池 宏
片 山 喬

CATECHOLAMINE CONTENT IN HUMAN ADRENAL GLAND

Teruhiro Nakada, Hiroshi Koike and Takashi Katayama

Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama
(Director: Prof. T. Katayama)

Tissue concentrations of epinephrine (E), norepinephrine (NE) and dopamine (DA) were determined in 53 subjects from 3 weeks of age to 88 years of age.

There were no significant differences in mean content of E, NE, DA or total catecholamines (CA) in adrenal glands between male subjects and female subjects. The adrenal E content showed a low level in infant [$109 \pm 35 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)]. It progressively increased with age and reached a plateau from the age of 20–29 years to 70–79 years. Then it reduced over the age of 80 years [$366 \pm 138 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)]. The adrenal NE content of infant was also at a low level [$52 \pm 23 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)]. It increased with advancing age and reached a maximum in the 40–49 age group. The amount of adrenal NE did not change remarkably thereafter. Similar tendency of adrenal DA as that of E or NE was also noted in infants in lesser extent. The fractional ratios of adrenal E or NE were reduced or elevated in infants or in subjects over the age of 80 years.

It appears reasonable to conclude from these findings that remarkably reduced level of adrenomedullary function in young infantile period increases with age, and reaches plateau from 20–29 years of age to 70–79 years of age, then reduces after the age of 80 years.

要旨: 新生児より88歳におよぶ53例のヒト副腎 catecholamine (CA) 含量を測定した。副腎中の epinephrine (E), norepinephrine (NE), dopamine (DA) 含量にそれぞれ男女差はなかった。E 含量は新生児では著しく低値で [$109 \pm 35 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)], 10歳代に入るとやや増加し, 20歳代から70歳代で plateau に達し, 80歳代で低レベルとなった [$366 \pm 138 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)]。%E は新生児, 80歳代の老人で低レベルであった。

NE も新生児では低値で [$52 \pm 23 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)], 加齢とともに増加し, 40歳代でピークとなった ($409 \pm 120 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.))。40歳代以降はあまり変動しなかった。%NE は新生児, 80歳代老人で高レベルであった。

DA 含量は新生児で低値であり [$1.1 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.)], %DA も新生児, 10歳代で低レベルであった。

すなわちヒト副腎髄質機能は新生児ではきわめて低く, 加齢とともに上昇して, 20歳代から70歳代は plateau となり, 80歳代になると低下すると推測された。

結 言

ヒト副腎の catecholamine (CA) 含量は褐色細胞腫では当然ながら高濃度を示すが, 健常者のそれはほとんど検索されていない。したがって, 加齢による変化, 性差などで副腎の CA 分画が変わるか否かも十分, 検

討されているとはいい難い, 著者らは重篤な病変が副腎に見い出せなかった specimens を選んでヒト副腎中の CA 分画を検討したので報告する。

対象および方法

対象副腎は nephroadrenalectomy を受けた腎癌患

Fig. 1 Assay procedure of adrenal CA by HPLC coupled to electrochemical detection.

者、両側副腎除術を受けた乳癌患者より得たものであるが、内分泌疾患や慢性疾患のない急死した剖検副腎も検索に供した。対象とした患者は男性37例、女性16例で、生後3週より88歳に及ぶ。これらの患者には、コーヒー、コーラ、タバコの過剰摂取の習慣はない。

別出副腎はただちに二分し、半分はCA測定用に、他の半分は病理組織学的検索に供した。前者は液体窒素に約2分間凍結した後、 -80°C にて凍結保存した。CA測定時には副腎を約10分間、室温下に放置し、まだ部分的に凍結した状態でcold room内のシリコン板上に移し被膜を含む副腎皮質を切除し、髄質のみとした後、約250mgの検体を取り出した。検体は 4°C 、10,000gで20分間遠沈し、4.5mlの0.4 N HClO_4 、0.5 mlのcysteine、20μlのdihydroxybenzylamine (DHBA) (50pg/μl) 中にてホモジネートし、上清はFig. 1に示すごとくhigh performance liquid chromatography (HPLC) にて測定した¹²⁾。すなわち、40μlのサンプルをODS-5 μm column (Bioanalytical Systems Inc., Indiana, USA) に注入し、流速は1ml/minにて操作した。移動相の組成はFig. 2に示すごとくで、column eluteはglassy carbon electrodeを有するLC-4B amperometric controller (Bioanalytical Systems, Inc., Indiana, USA) でモニタリングした。副腎組織に加えたCA 40ngのrecoveryは72~85%で、最終値はrecovery率で補正した。シグナルはchromatogram processor 7000 AS (System Instruments Co., Tokyo) にて記録した。

各群の測定は平均値±標準誤差で算出し、student's-

Fig. 2 The solution of mobile phase of HPLC.

Table 1. Adrenal catecholamines in both sexes

Variables	M(37)	F(16)
E (μg/g)	1032±148	1013±198
NE(μg/g)	212±31	252±48
DA(μg/g)	6.5±1.8	6.0±1.3
%E	80.1±1.8	76.6±2.1
%NE	19.3±1.7	22.1±2.1
%DA	0.70±0.11	0.69±0.10

Each value resents MEAN±SE

(): Number of subjects

t test により有意差を検定した。

結 果

Table 1に男、女別の副腎CA含量を示す。epinephrine (NE), norepinephrine (NE), dopamine (DA)とも性差はなく、それぞれの%分画にも性差はない。Fig. 3に加齢による副腎E, NE, DA含量の変化を示す。1歳以下ではE値はきわめて低く(109±35μg/g)、10歳代でやや上昇し、20歳代から70歳代までほぼ同一レベルを示すが、80歳代で低レベルとなる(366±138μg/g)。NEも新生児で著しく低い(52±23μg/g)、10歳代(115±19μg/g)、20歳代(171±16μg/g)と加齢とともに増加し、40歳代でピークとなる(409±120μg/g)。40歳代以降の加齢による変動はゆるやかである。DAの副腎含量は新生児では低レベルで(1.1±0.4μg/g)、50歳代、60歳代、70歳代のそれに比しそれぞれ83.8% (p<0.05), 82.1% (p<0.05), 87.1% (p<0.05) 低値である。副腎中の総CA含量をFig. 4に示す。新生児の副腎総CA含量(171±54μg/g)はどの年

Fig. 3 Changes of human adrenal E, NE and DA with age. Each circle with vertical bar represents mean $\pm$ S.E.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$: Compared to infants (1y-old <) * $p < 0.05$, : Compared to 80-89 age group

Fig. 4 Changes of human total CAs in adrenal glands with age. Each bar with vertical bar represents mean $\pm$ S.E. Numbers in columns represent number of samples.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.01$: Compared to infants (1y-old <) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Compared to 80-89 age group

代のそれよりも有意に ($p < 0.05 \sim p < 0.001$) 低い。ついで低レベルなのは80歳代 ($500 \pm 179 \mu\text{g/g}$) である。20歳代から70歳代まではほぼ同レベルを保つ。Fig. 5に副腎中の%E, %NE, %DAを示す。新生児の%E ($68.1 \pm 5.7\%$) は10歳代, 20歳代, 60歳代のそれよりそれぞれ18.6% ($p < 0.05$), 23% ($p < 0.05$), 18.2% ($p < 0.05$) 低い。80歳代の%E ($72.3 \pm 4.0\%$) は10歳代, 20歳代, 60歳代のそれに比しそれぞれ14.7% ($p < 0.05$), 19.4% ($p < 0.01$), 14.4% ($p < 0.05$) 低い。新生児の%NE ($30.1 \pm 5.8\%$) は10歳代, 20歳代, 60歳代のそれに比しそれぞれ100.7% ($p < 0.05$), 198% ($p < 0.05$), 100.7% ($p < 0.05$) 高い。80歳代の%NE ($26.4 \pm 4.0\%$) は10歳代, 20歳代, 60歳代のそれに比しそれぞれ76.0% ($p < 0.05$), 161.4% ($p < 0.05$), 76.0% ($p < 0.05$) 高い。%DAは症例数が少ないが、若年者で低値

を示している。

考 察

胎生初期よりヒトの sympathoadrenal system はホメオスタシスに関与することが知られており、胎児の副腎中の総CA含量が低いことは以前より指摘されていた³⁾⁴⁾。しかしながらヒト副腎のCA含量を直接測定した報告はほとんどなく、多くは尿中または血漿中のCA濃度を測定するにとどまった。これらの中で興味を引くのは新生児ないし小児のCAレベルである。因に1歳以下の新生児の尿中E, NE, DA濃度はきわめて低く⁵⁾⁶⁾、血漿E, NE, DA値も同様に低い⁶⁾ことが報告された。2~5歳の小学校入学前の小児でも尿中3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA), metanephrine, total free CAは比較的低レベルである⁷⁾。血清中の dopamine- β -

Fig. 5 The fractional ratio of human adrenal E, NE and DA with age. Each bar with vertical bar represents mean $\pm$ S.E.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$: Compared to infants (ly-old<)
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Compared to 80-89 age group
 (): Number of samples.

hydroxylase (DBH)は大部分、副腎外より分泌されるが、一部は副腎髄質のNE含有細胞から exocytosis により分泌されている⁸⁾。血清中のDBHも新生児では低値である⁸⁾。自験データでは副腎中のE, NE, DA, 総CA含量がきわめて低く、従来の新生児における尿中、血中のCAないしその代謝産物が低レベルであるとの報告とよく一致している。自験データを詳細に見るに、副腎中の%Eが新生児できわめて低値であり80歳代のそれも新生児について低レベルである。ラットの胎児副腎中のphenylethanolamine-N-methyl transferase (PNMT)はgestationの終了直前まで低濃度であることが知られている⁹⁾。PNMTはNEのN-methylationに関与しE合成に必要である¹⁰⁾。しかもPNMTの大部分は副腎髄質中のcytosolに存在する。従って新生児の副腎は総CA含量が低いばかりでなく、PNMT活性が低下していることが推測される。ラットに下垂体剔除術を施行すると、副腎髄質中のPNMT, tyrosine hydroxylase活性、E含量が低下する¹¹⁾。下垂体剔除動物にACTHないしdexameth-

asoneの大量投与を行うと、これらのホルモン、酵素は正常レベルに戻ることが知られている¹²⁾。一方、新生児では血漿コルチゾールは低濃度である¹³⁾。本実験では残念ながら副腎皮質のグルココルチノイドを測定していないが、新生児の副腎CA含量の低下には下垂体・副腎皮質系の関与も推測され興味深い。PNMTは副腎髄質のみならず、hypothalamus, medulla oblongataに含有されており、生物学的活性も知られるようになってきた¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながらヒト副腎においてはほとんど検討されておらず、今後の検索が必要であらう。

結 語

53例のヒト副腎CA含量を測定し、以下のごとき成績を得た。

- 1) 副腎の総CA含量、E, NE, DAに性差はない。
- 2) 20歳代から70歳代まで総CA含量はほぼ同レベルである。
- 3) 新生児では総CA含量、E, NEは最低値も示す。
- 4) 80歳代の総CA含量も新生児について低値を示す。

- 5) 新生児や80歳代の老人ではE分画の占める割合は低く、NE分画の占める割合は高い。

従って、ヒト副腎髄質機能は新生児期では抑制されており、20歳代から70歳代でplateauに達し、80歳代で激減すると推測された。

本論文の一部は第57回日本内分泌学会総会において報告した。研究の一部は文部省科学研究費の補助を受けた。ここに深謝する。

文 献

- 1) Wagner, J., Vitali, P., Palfreyman, M.G., Zraka, M. and Huot, S.: Simultaneous determination of 3,4-dihydroxyphenylamine, 5-hydroxytryptophan, dopamine, 4-hydroxy-3-methoxyphenylalanine, norpinphrine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid, serotonin, and 5-hydroxyindoleacetic acid in rat cerebrospinal fluid and brain by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Neurochem.*, **38**, 1241-1254, 1982.
- 2) 中田英浩, 山崎典昌, 小池 宏, 秋谷 徹, 片山 喬, 渡辺裕司: High-performance and reversed phase liquid chromatographyによる高血圧自然発症ラットの副腎カテコラミンの分析. *日泌尿会誌*, **73**, 1458-1463, 1982.
- 3) Greenberg, R.E. and Lind, J.: Catecholamines in tissues of the human fetus. *Pediatrics*, **27**, 904-911, 1961.

- 4) Pjillipe, M.: Fetal catecholamines. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 146, 840—855, 1983.
- 5) Voorhess, M.L.: Urinary catecholamine excretion by healthy children. 1. Daily excretion of dopamine, norepinephrine, epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid. *Pediatrics*, 39, 252—257, 1967.
- 6) 中井利昭, 山田律爾: 血中および尿中カテコラミンの正常値. *ホルモンと臨床*, 29, 909—914, 1981.
- 7) Weetman, R.M., Rider, P.S., Oei, T.O., Hempel, J.S. and Baehner, R.L.: Effect of diet on urinary excretion of VMA, HVA, metanephrine, and total free catecholamine in normal preschool children. *J. Pediatrics*, 88, 46—50, 1976.
- 8) Freedman, L.S., Ochuchi, T., Goldstein, M., Axelrod, F., Fish, I. and Danics, J.: Changes in human serum dopamine- β -hydroxylase activity with age. *Nature (London)*, 236, 310—311, 1972.
- 9) Margolius, F.L., Roffi, J. and Jost, A.: Norepinephrine methylation in fetal rat adrenals. *Science*, 154, 275—276, 1966.
- 10) Axelrod, J.: Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyltransferase. *J. Biol. Chem.*, 237, 1657—1660, 1962.
- 11) Hurst, J., Guchhait, R.B., Billingsley, M.L., Stolk, J.M. and Lovenberg, W.: Phenylethanolamine N-methyltransferase: Notes on its purification from bovine adrenal medulla and separation from protein carboxymethyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 112, 1061—1068, 1983.
- 12) Weinshilboum, R. and Axelrod, J.: Dopamine- β -hydroxylase activity after hypophysectomy. *Endocrinol.*, 87, 894—897, 1970.
- 13) Ranke, M.B., Rosendahl, W. and Gupta, D.: Responsiveness of cortisol and dehydroepiandrosterone to ACTH in children. *Hormone Res.*, 16, 32—41, 1982.
- 14) Saavedra, J.M., Palkovits, M., Brownstein, M.J. and Axelrod, J.: Localization of phenylethanolamine N-methyltransferase in the rat brain nuclei. *Nature (London)*, 248, 695—696, 1974.
- 15) Hahn, R.A., Fuller, R.W. and Hemrick-Luecke, S.K.: Cardiovascular effects of LY 134046, and inhibitor of norepinephrine N-methyltransferase, in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Experiment. Therapeutics*, 226, 39—45, 1983.

(1984年7月11受付)