

Title	Thiamine欠乏動物に関する薬理学的研究
Author(s)	西川, 殷維
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27721
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	にし 西	かわ 川	たか 殷	しげ 維
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	2168	号	
学位授与の日付	昭和45年12月24日			
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	Thiamine 欠乏動物に関する薬理学的研究			
論文審査委員	(主査) 教授	岩田 平太郎		
	(副査) 教授	上原喜八郎	教授	青沼 繁
			教授	三浦 喜温

論 文 内 容 の 要 旨

〔緒 言〕

Thiamineの生体内における役割については、これが生体内でピロリン酸エステルとなり、いわゆる decarboxylaseの補酵素として、ピルビン酸や α -ケトグルタル酸の脱炭酸に関与しているほか、五炭糖リン酸サイクルにおいて、transketolaseの補酵素としての役割が知られている。一方、thiamine欠乏症に関しては、栄養学、生化学、ならびに病理学的に詳細に研究されてきたが、いずれの場合においても、欠乏症状がthiamineの補酵素としての役割の欠如であるという見解の域を脱しなかった。しかしながら、thiamine欠乏により起る多発性神経炎・脚気・自律神経障害ならびに運動神経障害を、この補酵素としての作用のみからでは説明することは出来ない。

1945年 von Muralt はthiamineが補酵素としての役割以外に、末梢神経ならびにおそらくは中枢神経系において、神経の刺激伝達機構に何らかの役割を演じていることを示唆し、その後これを支持する研究が二、三なされたが、前述の欠乏時の症状との関連性はなお不明である。

Thiamine欠乏に関する薬理的な研究は、今日なお、等閑視され、上述の神経伝達における役割以外に、thiamineとacetylcholineとの関係ならびにcholinergic 機能との関連性について行なわれたが、その生化学的レベルにおける明確な相互関係は確認されていない。一方、thiamineのadrenergic機能における役割については、ほとんど研究報告がない。

1965年、岩田はthiamineが神経系において果す役割を解明すべく実験を行ない、thiamine欠乏動物の摘出心臓のtyramineに対する感受性が増強されていることを認めた。このことに端を発し、各組織内のcatecholamine (CA) を定量したところ、大脳皮質、心房、心室、脾臓等の臓器において著しく増加していることを認めた。

これらのことから著者は、thiamineが神経系とくに交感神経系で果す役割を、その代謝機能との関

連において解明せんとして本研究に着手した。

〔第 1 章〕

先に岩田が認めたthiamine欠乏動物の脳皮質、心房、心室、脾臓等の臓器において、新鮮組織 g あたりに増加したCAがnoradrenaline (NA) であるかadrenaline(A)であるかを検討すべくCAの分別定量を行なった結果、thiamine欠乏で増加したCAは主としてNAであり、また心房、心室においては、NAの増加とともにAの増加も認められた。この組織単位重量あたりのCAの増加が組織内蛋白あたりについてもあてはまることを明確にし、さらに臓器重量との関係について検討を加え、このCAの増加が、食餌摂食量の減少による臓器の萎縮に起因するものではないことを明確にした。

Thiamine欠乏ではcocarboxylase作用減弱のため、組織内にpyruvic acidの蓄積が考えられる。欠乏群組織内pyruvic acid含量を測定すると、脳皮質、小脳、脾臓、肝臓等の臓器において増加が認められた。欠乏群に4 mg/kgの thiamine HCl を皮下に投与すると、pyruvic acid 含量は、5時間後には正常値に回復した。しかしながら、CA含量は全く回復する傾向は認められなかった。また、欠乏動物でのCAの増加は、pyruvic acidの異常蓄積によるものとも考えられるので、300mg/kgの sodium pyruvateを1日2回、30日間、腹腔内に連続投与した際の組織内のCA含量を測定したが、脳幹、心房、脾臓等の臓器においては、逆に減少がみとめられた。このことから、thiamine欠乏でみられた組織内CAの増加は、pyruvic acidの異常蓄積に直接起因するものではないと推測出来る。

〔第 2 章〕

NAを基質としてthiamine欠乏動物の各組織のmonoamine oxidase活性を測定したところCAの増加がみられた心房、心室、脾臓等の組織においてmonoamine oxidase (MAO) 活性の抑制が認められ、また、thiamine投与によりCAの回復と時間的に平行して、MAO活性も回復することを明らかにした。このことから、thiamine欠乏での組織内CAの増加の一因としてMAO活性の抑制が考えられる。一方、欠乏群の肝臓のcatechol-O-methyltransferase (COMT) 活性は、対照群と比較して変化が認められず、また、血液中のCA量が半量にまで減少していることが認められた。このことから、CAの循環中への遊離が、thiamine欠乏により、著しく阻害されていることがうかがえた。即ち、thiamine欠乏でみられるCAの増加は、組織内から循環中への遊離の抑制とMAO活性の低下に起因するものである。

〔第 3 章〕

Thiamine欠乏動物ならびに欠乏動物にthiamineを投与した動物では、血液中のCA量と血圧とは密接な関係にあり、thiamine欠乏でみられる血圧の低下は、血中CA量の減少に起因するものであることを明確にした。更に、thiamine欠乏動物でみられる心拍数の減少、運動量の減少、体重減少、食慾減退、痙攣、振顫、旋回等の多発性神経症状の発現ならびにthiamine投与によるこれら症状の改善は、神経刺激伝達物質であるCAのturnoverの変動と密接な関係にあることを明確にした。また、作用態度の異なるCA releaser、reserpine、tyramine、amphetamineを用いて、thiamine欠乏で増加したCAの存在部位は、神経末端のいわゆるsynaptic terminalのCA含有顆粒であることを推測した。更に、thiamine欠乏動物は、100i. u. / kgのinsulin大量投与によっても、ほとんどbehaviorの変動が観察されず、insulin shockに対して著しい抵抗性を示し、この抵抗性が組織内CAのturnoverと関係があることを示唆した。

〔第 4 章〕

Thiamine欠乏動物の組織内の遊離型ならびにエステル型のthiamineはともに全組織において著明に減少するが、遊離型のエステル型に対する割合は逆に増加することが認められた。Thiamine欠乏でみられるこの割合の増加、thiamine投与により減少し、正常に回復するが、insulin投与によっても正常値に回復することが認められた。一方、thiamine欠乏でみられた心拍数の低下、諸種神経症状も、insulin投与により正常値まで回復することが認められた。Thiamine欠乏では、組織内CAのturnoverの低下とともに、膵 β -細胞よりのinsulin遊離の障害、または、内因性insulinの欠乏状態が推測される。Thiamine欠乏動物では、内因性insulinの欠乏状態の結果、thiaminokinase活性の低下が生じ、遊離型thiamineのエステル型に対する割合が増加し、insulinを投与することにより、本酵素活性が上昇し、この割合が減少することが考えられる。

Thiamine欠乏動物にtyramineならびにamphetamineを投与し、低下した組織内のCAのturnoverを上昇させることにより、遊離型のthiamine含量が全組織において著明に減少し、遊離型/エステル型の比が減少した。

即ち、thiamine欠乏動物では、CAのturnoverの低下の結果、膵 β -細胞よりのinsulinの遊離障害が生じ、これがthiaminokinaseの活性の低下をきたし、組織内での遊離型thiamineのエステル型に対する割合が増加することを明確にした。

〔第 5 章〕

対照動物に1 i. u. / kgのinsulinを腹腔内に投与することにより、副腎のほか、脳幹、小脳においてもCAの合成能が増加し、thiamine欠乏動物に同処置をした場合には、副腎、脳幹、小脳のほか、大脳皮質、心房、心室、脾臓等の臓器においても、CAの合成能が著明に増加することが認められた。またCAの合成能は、insulin投与により、対照群に比しthiamine欠乏群の全組織において、より著明に増加することが認められた。また、両群の副腎におけるCAの合成能は、1 i. u. / kgのinsulin投与により、数百倍にまで上昇することを明確にした。

〔結 論〕

Thiamine欠乏ラットの大脳皮質、心房、心室、脾臓等の臓器において著明にCAが増加していることが認められるが、この増加は主として神経刺激伝達物質であるNAによるものである。このCAの増加は、分解酵素であるMAO活性の抑制ならびに循環中へのCA遊離の減少に起因する。更に、欠乏動物の各組織内CAのturnoverの減少を認め、これが膵 β -細胞よりのinsulin遊離に障害を与え、このinsulin遊離の障害が更に組織内のCAのturnoverを一層減少させ、これが悪循環を繰り返して、血圧の低下、心拍数の減少、運動失調、運動量の減少、立毛、体温の低下、振顫、旋回、痙攣等の多発性神経症状を惹起する大きな要因となることを明確にした。

論文の審査結果の要旨

本論文はthiamineの交感神経支配機構を解明する目的でthiamine欠乏動物について実験を行ない、

欠乏動物臓器中の catecholamine 含量が増加することに端を発し、その原因を明確にする一方、これと関連して欠乏時の多発性神経症状の発現がinsulinの遊離の障害と密接な関係にあることをみとめたもので、薬学博士の学位授与に値するものである。