

Title	カテコールアミンの代謝と定量に関する研究
Author(s)	佐野, 馨
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28161">http://hdl.handle.net/11094/28161</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

## 【 5 】

氏名・(本籍)	佐野馨 の かおる
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3 2 号
学位授与の日付	昭和 34 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科生理系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	カテコールアミンの代謝と定量に関する研究
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 今泉 礼治 教授 市原 硬 教授 須田 正巳

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 研 究 目 的

カテコールアミンの生合成については  $C^{14}$ -tracer experiment によって殆どその経路は解明し尽くされた感があるが、一方その代謝に関しては従来多数の研究があるにもかかわらず、なお不明の点が多い。モノアミン酸化酵素、アドレナリン脱水素酵素、O-メチル転移酵素、硫酸或はグルクロン酸抱合酵素等、カテコールアミンを代謝する個々の酵素の存在は疑いを容れないが、in vivo に於てこれら酵素の占める比重については明らかでなく、また、これら以外の酵素が関与していると考えられる証拠もある。

カテコールアミン代謝の研究が遅れている原因の主なるものの一として、カテコール体の定量あるいは分割法の困難であったことが挙げられる。近年までその分離は主としてペーパークロマトグラフィーによって行われたが、著者の二種のイオン交換樹脂カラムを使用して、尿中ならびにカテコールアミンの肝切片反応液中のカテコール体の分離を試み、カテコールアミンの中間代謝産物を補促し、その代謝の様相を明らかにしようとした。

## 研 究 方 法

カテコール体の分離には Amberlite IRC-50 (300-400mesh, 0.2M 酢酸アンモニウム緩衝液で pH6.1 に緩衝化) カラム 0.9×30cm および IR-112 (300-400mesh, 0.1M クエン酸緩衝液で pH4.5 に緩衝化) カラム 0.5×50cm を使用した。定量は二種の蛍光反応 (トリハイドロキシインドール法およびエチレンジアミン法) および Folin 氏反応によってなされた。

## 研 究 結 果

## 1. Amberlite IRC-50 および IR-112 カラムによるカテコール体の分離

カテコール体は酸性、中性、塩基性の三群に分類できる。酸性カテコール体として dl-3,4-ジヒドロキシマンデル酸、プロトカテキュー酸およびカテコール酢酸を、中性カテコール体として *l*-ドーパ、

カテコールおよびホモカテコールを、塩基性カテコール体として *l*-アドレナリン、*l*-ノルアドレナリン、3-ヒドロキシチラミンおよびアドレナリンを IRC-50 カラムに展開した所、各カテコール体は酸性、中性、塩基性の順に分離溶出せられることが明らかとなった。

しかしなお分離の完全でないものもあるが、それらは IR-112 カラムによって分離が可能であった。

## 2. 尿中カテコール体の分離

アルミナ吸着法によって尿中よりカテコールフラクションを分ち、これをさらに前記二種のカラムに通じて尿中カテコール体の分離を試みた。

その結果アドレナリン、ノルアドレナリン、3-ヒドロキシチラミンの他、ドーパ、カテコール、カテコール酢酸およびエーテル可溶性の不明のカテコール体若干を常尿成分として確認した。

ドーパが常尿成分として確認されたので、アルミナ吸着溶出後にトリヒドロキシインドール法を行う従来のカテコールアミン定量法は誤っている。

## 3. チロジンおよびドーパ摂取による尿中カテコール体の変動

チロジン 1 g を人に径口負荷するに、尿中ドーパは約 2.5 倍に増加した。ドーパ 1 g 摂取の場合は 3-ヒドロキシチラミンおよびカテコール酢酸の異常な増加が観察された。しかし Pellerin らの言うカテコール焦性ブドー酸の排泄は認められなかった。

## 4. アドレナリン注入モルモット尿中カテコール体の変動

*l*-アドレナリンをモルモットに注射したが、予期に反し、尿中カテコール体には著明な変化を認め得なかった。IN 塩酸で 100°C、1 時間加熱しても同様であったから、*l*-アドレナリンは *in vivo* に於て代謝せられ、大部分がカテコール体以外の形、それも抱合形等よりずっと加水分解に抵抗するような形で排泄されると考えられる。

## 5. 肝切片による *l*-アドレナリンの代謝

*l*-アドレナリンに肝切片を作用させ、その反応液中の代謝産物を IRC-50 カラムを用いて分離した。

モノアミン酸化酵素による代謝産物と考えられる二つのピーク以外に、2, 3 の不明の代謝産物を認め得た。von Euler らは著者と同様の実験に於てノルアドレナリンからカテコール酢酸の生成を見たと言っているが、本実験に於て少くともアドレナリンからカテコール酢酸の形成は認められない。

## 総 括

1. Amberlite IRC-50 および IR-112 カラムを使用する諸種カテコール体の分離につき述べた。
2. アドレナリン、ノルアドレナリン、3-ヒドロキシチラミンの他、ドーパ、カテコール、カテコール酢酸およびエーテル可溶性の不明のカテコール体若干を常尿成分として確認した。
3. チロジン摂取によってドーパの、ドーパ摂取によってカテコール酢酸および 3-ヒドロキシチラミンの排泄が増加した。
4. モルモットに *l*-アドレナリンを注射しても尿中カテコール体には殆ど変動がない。即ち、アドレナリンの代謝産物はカテコール体以外の形で排泄される。
5. アドレナリンに肝切片を作用せしめ、その代謝産物を分析した。

## 論文の審査結果の要旨

論文の内容は二種のイオン交換樹脂カラムを用いて尿中カテコール体の分離を試みたものである。

はじめに、上記カラムによって、極めて構造類似の、他の手段によっては困難と思われる各種カテコール体の分離を検討し、これを尿に応用した。

この結果、人及びモルモット尿中に極めて多数のカテコール体の存在することを明らかにした。即ち、アドレナリン、ノルアドレナリン、オキシチラミン等のカテコールアミンと総称せられる物質群の他に尚、ドーパ、カテコール、カテコール酢酸並びに不明のエーテル可溶性のカテコール体若干を見出し得た。言わば、尿中カテコール体のスペクトルを画き得た。

殊に今日迄疑わしいと考えられて来たドーパの常尿中に於ける存在の証明は、カテコールアミン生合成、或いは生体色素形成に関するドーパ説に有力な根拠を与えると同時に、又、現今一般に行なわれている生体カテコールアミン定量法の重大なる誤謬を指摘する結果となった。

チロジン、ドーパの摂取実験によって *in vivo* に於て

チロジン→ドーパ→オキシチラミン→カテコール酢酸の変化が行なわれることが確認された。

アドレナリンを投与しても尿中カテコール体には殆んど変化が起らない。相当強い加水分解を施しても同様であるから、アドレナリンの終末代謝産物は大部分、カテコール体以外の形、それも抱合形等よりずっと加水分解に抵抗する様な形で排泄されると考えられる。

アドレナリンに肝切片を作用させ、モノアミン酸化酵素による以外の代謝道の存在することを推定した。以上の諸実験、結果並びにその意義等について審査した。