



Title	AdrenalineのPhosphorylaseの活性増強作用に対する構造類似物の影響 (Adrenaline receptorに関する一考察)
Author(s)	阪本, 州史
Citation	大阪大学, 1960, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28202
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	阪 本 州 史
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 106 号
学位授与の日付	昭和 35 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	Adrenaline の Phosphorylase の活性増強 作用に対する構造類似物の影響 (Adrenaline receptor に関する一考察)
(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

目的

近年薬物の作用発現に Receptor なる概念が導入され、種々の薬剤がこの概念の下に研究されている。Adrenaline (Ad と略記) Receptor についても従来報告があるが、何れも生体またはその一部を用いた複雑な系での実験でその詳細については不明の点が多い。私は他の面から即ち、細胞構造を破壊してもなお Ad 作用がみられる Liver Phosphorylase を用い、これに対する Ad の促進作用が、Ad の構造類似物により、いかに阻害されるかを観察し、酵素面より Ad-Receptor に関する一つの考察を試みた。

方法

A) Liver phosphorylase を用いた実験

Sutherland 等の方法に従い肝切片を作り、Salt-buffer 中で 37°C, 15 分間振盪すれば、大部分の活性型の Liver phosphorylase (LP と略記) は活性を失い、不活性型の Dephospho-LP となる、ここで切片を homogenize し、これを酵素材料として使用した。このようにしてえた Dephospho-LP は ATP と Mg⁺⁺ の存在で再び磷酸が付加されて、活性型の LP が形成される。この際 Ad は促進するといわれている。そこで Glycogen の存在下に G-l-P を基質とし、遊離する無機磷酸及び Glycogen を測定する事により LP の活性を検し、これに対する Ad 及び構造類似物の影響を観察した。

B) 肝切片を用いた実験

切片で Ad 添加による Glucose 産生に対する構造類似物の影響を観察した。

C) in vivo の実験

家兔を用いて Ad 過血糖が構造類似物の前処置によりいかに影響されるかを観察した。

結果

A) Liver phosphorylase を用いた実験

1) Ad 構造類似の非 Catechol 類——この部に属する物質はそれ自身で上記酵素系に影響しないが、Synephrine, Ephedrine のごとく、 β 位の OH と N-Methyl を共に有する物質は Ad の作用を強く抑制する。

同様な作用は aliphatic の物質で、Ad の側鎖と同じ構造を有する、N-Methylethanalamine でも認められる。また β 位の OH も N に付く Methyl 基も共にない物質は、Tyramine のごとく Benzene 核に OH が一つあっても、殆ど Ad の作用を抑制しない。Ethylamine でも全く同様に抑制作用をみない。また Dimethylamine では Ad 作用を抑制しない点から、単なる N-Methyl だけでは Ad 抑制作作用はないものと考えられる。以上で Ad 作用の抑制には β 位の OH と N-Methyl を共に有する事が必要であると思われるが、 β 位の OH と N に付く Methyl 基の何れかが消失すると、Methamphetamine, Ethanolamine にみられるごとく、Ad 作用の抑制効果は著しく減弱する。従って両者共に、同時に存在することが必要で、これらが Ad-Receptor をめぐって competitive に働き、Ad 作用の抑制効果を出現するものと考えられる。そこで Ephedrine, Synephrine と Ad との間の拮抗形式を検討した所、Ad-Receptor に対し、competitive に作用していると思われる結果を得た。

2) Ad 構造類似の Catechol 類

Noradrenaline, Adrenalone, Hydroxytyramine, DOPA, Homoprotocatechuic acid, protocatechuic acid, Homocatechol 及び Pyrocatechol について検討した。これらの物質はそれ自身で多少なりとも Ad 様の促進作用を有するが、これも前項で考察したように、核の Dihydroxy の他に β 位の OH あるいは N-Methyl の何れかを有するものは、Ad 作用の抑制がみられるが、Catechol 核のみを有する物質にはこの作用は認められなかった。

また Ad と Fe^{++} を共存させると、 Fe^{++} は Catechol 部に錯塩を作る。この際 Fe^{++} 単独では該酵素に影響を与えないが、Ad 作用は抑制する。この事からしても、Catechol 核が健全でないと、Ad 作用は十分に発揮されないものと考えられる。また Phosphorylase に促進作用を有する別のホルモンである。Glucagon では、Ephedrine, Synephrine による抑制作用を認めなかった。

B) 肝切片による実験

ここでも、Ad の促進作用は Ephedrine, Synephrine で抑制される。また Glucagon による促進作用は Ephedrine により抑制されなかった。

C) in vivo の実験

N-Methylethanalamine, Ephedrine は Ad 過血糖を著明に抑制する。Synephrine は単独で血糖作用を有する故判定困難である。Ethylamine, Ethanolamine では Ad 過血糖に影響を与えなかった。また Glucagon にかかる過血糖は Ephedrine により抑制されなかった。

総括及び考察

Ad 作用に対する構造類似 物の影響は Phosphorylase 系、切片、in vivo 共に一致する結果を得た。この事は phosphorylase が解糖系の rate limiting step であるといわれているのと考え合せるところである。そこで解糖系に対する Ad の作用発現には核の Dihydroxy, β 位の OH 及び N-Methyl の 3 つの基が重大な役割を演じ、これらの基により Ad-Receptor に結合するものと考えられる。従

って上記の 3 つの基の内 2 つを有するものは、Ad-Receptor に働き、Ad 作用を抑制するものと考えられる。Glucagon は Ad と別の Receptor を有するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

近年、薬物の作用発現に関し Receptor なる概念が導入され、種々の薬剤がこの概念の下に研究されている。adrenaline receptor についても従来種々の報告があるが、何れも生体またはその一部を用いた複雑な系での実験より分類が試みられたもので、その詳細な性質及び構造については不明である。そこで著者は adrenaline (Ad) の作用がみられる酵素系即ち肝臓の phosphorylase 系を用い、これに対する Ad の促進作用が Ad の構造類似物によりいかに阻害とされるかを観察し、酵素面より Ad receptor への Ad 結合に必要な基を精査し、更にこの結果を肝切片及び in vivo の実験で裏づけている。それに依ると、phosphorylase を用いた実験で synephrine, ephedrine の如く β 位の OH と N-methyl を共に有する物質は Ad の促進作用を強く抑制する。同様な抑制作用は aliphatic の物質で Ad の側鎖と同じ構造と有する N-methylethanolamine でも認められる。又 β 位の OH が N につくメチル基の何れかが消失すると Ad 作用の抑制効果は著しく減弱し何れもない物質は殆ど抑制作用を持たない。又 Benzene 核と N との間の炭素鎖が一つ長いものでは殆ど抑制作用を持たない。又 Ad と Ad 作用を抑制する物質間の抑制様式をみると competitive ではないかと思われる結果を得ている。phosphorylase 作用を促進する他のホルモンである glucagon に就ては ephedrine, synephrine による阻害は認めていない。更に slice 及家兎による血糖試験を試み phosphorylase 系で得たのと同様な結果を得て上記の実験成績を裏付けた。これらの実験結果より glycogenolysis に対する Ad 作用の発現には核の dihydroxy, β 位の OH, 及び N-methyl が重大な役割を演じ之等により Ad-Receptor に結合するものと考えられる。従って上記の 3 点の内 2 点を有するものは Ad-Receptor に対し competitive に働き Ad 作用を抑制するものと考えられる。又 glucagon は Ad と別個の作用点があると考えられる。著者は肝臓の解糖系に就て考察を試みたもので他の Ad-Receptor が全部この様な機序で Ad と結合し Ad の作用発現に関与しているかどうかは今後の研究にまたねばならない。以上の実験成績から phosphorylase に対する Ad 結合形式並びに必要な基を明らかにし得たが Ad の各種作用を検討する際、所謂 Ad-Receptor に対する Ad の結合基を考えるべき事を立証せるもので今後の Ad-Receptor に関する新しい分野を開拓せる意義ある論文と言える。