

Title	脳カテコールアミン生成及び分解酵素系に及ぼすレセルピンの作用
Author(s)	伊藤, 忠雄
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28279">https://hdl.handle.net/11094/28279</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【 23 】

氏名・(本籍)	伊藤忠雄 いとうただお
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 162 号
学位授与の日付	昭和 36 年 3 月 23 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	脳カテコールアミン生成及び分解酵素系に 及ぼすレセルピンの作用
論文審査委員	(主査) 教授 今泉 礼治 (副査) 教授 西沢 義人 教授 須田 正巳

論文内容の要旨

目 的

最近自律神経系の刺戟伝達物質と考えられているカテコールアミン (C.A.) が末梢神経組織及び脳組織に於いても生成されることが明らかにされた。一方レセルピンを動物に投与した場合、鎮静症発現と共にその脳内 C.A. 量が著明に減少することが知られている。レセルピンのこの作用機序は Brodie らによって C.A. がその Storage Site から release されるためであると主張されている。しかもこの鎮静状態は Dopa を投与することによって速かに回復する点からレセルピンの作用を単に C.A. の細胞内存在様式の変化の面について追求するに止まらず、脳内 C.A. 生成及び代謝関連酵素系の活性の変化の面からも考察せられなければならない。従って著者はモルモット脳幹部組織を用いて Dopa より Noradrenaline (NA) が生成される酵素系即ち Dopa 脱炭酸酵素及び Dopamine (DA)  $\beta$  酸化酵素の細胞内分布を調べ、更にレセルピン投与時の脳幹部該酵素系、並びに C.A. の主な分解酵素であるモノアミン酸化酵素 (M.A.O.) の活性の変化を検討した。

方法並びに成績

(I) 脳幹部組織による Dopa より DA 及び NA の形成

モルモットを断頭致死せしめた後速かに脳幹部を取り出し 0.25M Sucrose にて homogenize し、Cell debris を除いたホモジネートを Spinco Model L によって 100,000g 60分間超遠沈し、上清の可溶性分と沈渣の顆粒部分とに分ち、顆粒部分は再び 0.25M Sucrose に浮遊せしめたものを酵素材料とした。Dopa 脱炭酸酵素は可溶性分劃に酵素活性強く、ピリドキサルリン酸 (PALP) の添加によって活性は数倍促進された。これに反して DA- $\beta$  酸化酵素は顆粒分劃に活性が強かった。

(II) 脳カテコールアミン生成酵素系に対するレセルピンの影響

A. Dopa 脱炭酸酵素

モルモットの腹腔内に 15mg/kg のレセルピンを投与し、注射後 2 時間及び 4 時間の 2 群に分けて動物を断頭致死せしめ、脳幹部ホモデネート及び 10,000g 20 分間超遠沈した上清分割を酵素材料として未処置群 (対照群) との酵素活性を比較した。レセルピン投与群では対照群に比べて活性が約 30% 増加していることを認め、又ホモデネートを用いて好氣的条件で反応させた場合、レセルピン投与群では、DA 形成量は減少していたが E.D. 縮合法を用いて測定した全酸性カテコールの螢光光度の増加を認めた。

#### B. DA- $\beta$ 酸化酵素

レセルピン投与群の DA- $\beta$  酸化酵素も又促進する傾向を示し、酵素活性の強い顆粒分割を用いた実験においても促進効果が認められた。

### (Ⅲ) M.A.O. に対するレセルピンの影響

#### A. 酸素消費及び NH<sub>3</sub> 発生の測定

レセルピン投与群及び対照群の脳幹部組織を用いて、その顆粒分割を酵素材料とし、Warburg 検圧法によって酸素消費量を測定し、一方反応液中の NH<sub>3</sub> 量を定量した。DA を基質にした場合レセルピン投与群は対照群に比して約 70% 活性増加が見られた。NA を基質にした場合酵素活性極めて弱く、又上清分割を酵素材料にした場合、酸素消費は殆んど見られなかった。

#### B. 組織化学的観察

レセルピン投与群の M.A.O. 活性増加を組織化学的方法を用いて M.A.O. 活性局在の部位について確めるために Glenner の方法に準じてモルモット脳幹部の厚さ 30 $\mu$  の新鮮凍結切片を作り、Tryptamine を基質として Nitro BT の還元による Diformazan の形成を比較した。レセルピン投与群は対照群に比して一般に活性増加の傾向を示し、特に Hypothalamus においては、著明な Formazan 形成の促進を認めた。一方 *in vitro* で脳幹部組織顆粒分割を用いた Nitro BT の還元反応にもレセルピンの促進効果が見られた。

### 総 括

1. モルモット脳幹部組織を用いて Dopa より NA が生成されることを明らかにし、Dopa 脱炭酸酵素は可溶性分割に DA- $\beta$  酸化酵素は顆粒分割に活性が強いことを認めた。このことは Dopa が脳組織内に取り込まれた後、細胞質内で DA に転じ、次いで顆粒内で NA が形成されると同時にこれら C.A. が inactive な型で顆粒内に storage されるものと推察される。

2. レセルピンを投与したモルモットの脳幹部における Dopa 脱炭酸酵素の活性は対照群に比して約 30% の増加を見、又 DA- $\beta$  酸化酵素活性も増加する傾向が見られた。一方 C.A. の主な分解酵素である細胞顆粒内 M.A.O. は対照群のそれに比して酵素活性の増加を示した。これらの知見により、レセルピンが単に脳内 C.A. の Releaser としてのみ作用するのではなく、少くとも M.A.O. の Activator として脳内 C.A. の分解を促進せしめるものと解すべきであり、同時に脳内 C.A. 合成酵素が賦活化されて脳内 C.A. のレベルを保たんとすることは生体の Compensation として興味深い。目下レセルピン投与後の酸性カテコールの消長を精査中である。

### 論文の審査結果の要旨

最近自律神経の神経間伝達物質と考えられているカテコールアミン (C.A.) が末梢神経組織及び脳組

織に於いても生成されることが明らかになり、一方 Reserpine を動物に投与した場合鎮静症状発現と共にその脳内 C.A. 量が著明に減少することが報告されている。この Reserpine による鎮静状態は Dopa を投与することによって速かに回復しこの時、脳内 C.A. 量も一時正常値に復元する。従って Reserpine 鎮静の一因は脳内 C.A. 量の減少に存在すると解釈せられるものであり Brodie らは所謂 bound form から free form へと C.A. の存在様式を変化せしめて C.A. 不活性酵素に attack され易い状態にする作用を有する点から Reserpine に C.A. Releaser という名称を付けた。しかしながら、Reserpine による鎮静作用は Dopa を投与することによって速かに回復する点から Reserpine の作用を C.A. の存在様式の変化の面のみならず、脳内 C.A. の生成及び代謝の面からも考察されなければならない。従って著者は脳内 C.A. 生成及び分解酵素系に対する Reserpine の作用についての考察を試み次の様な結果を得た。

(I) モルモット脳幹部組織を用いて Dopa より Dopamine (DA) 及び Noradrenaline (NA) が生成されることを明らかにし、Dopa 脱炭酸酵素は可溶性分劃に活性強くピロドキサルリン酸の添加によって活性は著しく促進した。DA- $\beta$ 酸化酵素は顆粒分劃に活性が強かった。これらのことは細胞内に取込まれた Dopa は細胞質中で DA に転じ、顆粒内で NA が形成されると同時に、これら C.A. が inactive な型で顆粒内に storage されることを示唆するものである。

(II) Reserpine 投与モルモット脳幹部に於ける Dopa 脱炭酸酵素の活性は対照群に比して約30%の活性増加を示した。顆粒分劃の DA- $\beta$ 酸化酵素の活性も増加する傾向を示した。

(III) Reserpine 投与モルモット脳幹部顆粒分劃のモノアミン酸化酵素は対照群に比して約70%の活性増加を示し、これを組織化学的方法を用いてその酵素活性局在の部位に於ける Diformazan 形成を比較することによって確め得た。

(IV) Reserpine 投与モルモット脳幹部に於ける酸性カテコール量は対照群に比して増加することを認め、これに Dopa を投与する場合更に著るしい増加を示した。

以上の点より Reserpine 投与時脳 C.A. 生成及び分解酵素系は賦活化されている事が明らかになり、これによっても Reserpine 鎮静作用は Brodie らの主張せる如く単に脳内 C.A. の release のみに依るものではなく其の一部には少くとも C.A. 分解酵素である M.A.O. の活性増加によって脳内 C.A. の分解が促進せられるためであると解すべきで同時に C.A. 合成酵素の促進せられることは生体の代償作用として重要である。