

Title	γ-アミノ酪酸各種誘導体殊にホモパントテン酸の脳興奮性に及ぼす影響
Author(s)	辻野, 儀一
Citation	大阪大学, 1962, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28389
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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)	辻野儀一 つじのぎいち
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 292 号
学位授与の日付	昭和 37 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科 内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	γ -アミノ酪酸各種誘導体殊にホモパントテン酸の脳興奮性に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 西沢 義人 (副査) 教授 今泉 礼治 教授 須田 正己

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

γ -アミノ酪酸 (GABA) は血液脳関門を通過しがたいために脳内における生理作用を適確に把握しがたい。私は、パントテン酸 (PaA) の広い臓器分布と外から与えた場合脳に集約する傾向があるという報告に示唆を得て、その β -アラニン部分を GABA で置換すれば、GABA より脳内移行性が高まりはせぬかとの考えから GABA およびその α -オキシ体と β -オキシ体にパントイル基を結合させた物質をつくり、パントイル基の結合していないものとの作用比較に主眼をおき、各種 GABA 誘導体の脳興奮性におよぼす影響を調べた。

〔方法並びに成績〕

被検物質は GABA, α -oxy-GABA, β -oxy-GABA, α -mercapto-GABA (α -SH-GABA), ホモパントテン酸 (HOPA), α -oxy-GABA や β -oxy-GABA にパントイル基を導入した物質 (それぞれ α -oxy-HOPA, β -oxy-HOPA と略す), N-Carbobenzoxy-GABA (N Cbz-GABA), PaA である。

na₂ マウス (電気痙攣実験では DD 系マウス) を用い各物質はすべて腹腔内に注射した。

(1) 薬物痙攣に対する抑制作用

籾内の方法に従いビタカンファー 90 γ /g, カルジアゾール 55 γ /g を用い、予め被検物質を注射して痙攣抑制効果を調べた。GABA には作用がなく、 β -oxy-GABA が両痙攣剤に対し最も明瞭な作用を有し、GABA にパントイル基やカルボベンゾキシル基を導入するとカルジアゾール痙攣には抑制率は亢まる。 α -oxy-GABA, β -oxy-GABA はパントイル体にしても抑制率に差異はなかった。

(2) OMP (2-Methyl-4-amino-5-hydroxymethyl-pyrimidine) による疾走発作におよぼす抑制作用

村岡の方法によった。OMP 疾走発作に対して GABA, α -SH-GABA には効果なく、 α -oxy-GABA, β -oxy-GABA は数回の追加投与により始めて遅延効果を認め、 α -oxy-HOPA, β -oxy-HOPA, N-Cbz-

GABA は一回投与のみで同様の効果があり、HOPA は 3 mg/g で疾走発作を完全に阻止した。

(3) 電気痙攣におよぼす抑制作用

Toman, Swinyard らの方法に準じ、Woodbury の装置を用いて 15mA, 0.2 秒通電して起る最大電気痙攣の抑制をもって判定した。パントイル体と N-Cbz-GABA に作用が認められ HOPA に著明であった。

(4) 興奮剤に対する影響

藪内の方法に準じマウスの移動率で興奮性を表現した。ヒロポンに対しては HOPA, β -oxy-HOPA, PaA が、リタリンに対しては HOPA, PaA, N-Cbz-GABA が抑制効果を有し、両者を通じ HOPA の作用が著明であった。

(5) 睡眠剤に対する影響

オウロパンソーダを使用し正向反射消失を指標として睡眠状態を判定した。被検物質を睡眠剤の投与前 1 時間に与え睡眠持続時間の延長効果を調べた。パントイル体, N-Cbz-GABA, α -SH-GABA に延長効果を認めた。

〔総括〕

HOPA を始め GABA 各種誘導体をつくり、その各種痙攣並びに興奮に対する抑制作用、睡眠時間延長作用を調べた。

GABA やそのオキシ体に比しパントイル体カルボベンゾキシ体にこれらの作用が強く現われ、殊に HOPA は作用が多岐にわたり、かつその効果も安定し、その上 OMP による疾走発作を完全に阻止した。

論文の審査結果の要旨

著者は GABA の誘導体を作って脳内へ移行の円滑化を企図した。その際パントテン酸の広い臓器分布と外から与える場合脳に集約する傾向があるという点に着目して GABA とそのオキシ体にパントイル基を結合させた物質、すなわちホモパントテン酸とその類似体をつくり、パントイル基を結合していないものとの作用比較に主眼をおき N-Carbobenzoxy-GABA や α -Mercapto-GABA をも併せて、これら GABA 誘導体の脳興奮性におよぼす影響を調べた。

各種痙攣や興奮に対する抑制効果、睡眠延長効果を調べた結果、GABA とそのオキシ体にはほとんど作用がみられないのに対し、そのパントイル体殊にホモパントテン酸に作用が強く現われることを認めた。特に発作時に脳内 GABA が減少しているといわれる OMP の疾走発作を完全に阻止しえたことは興味深い。

以上 GABA 誘導体を末梢より与えた場合に中枢に移行してその作用をあらわす一つの可能性を示した点に本論文の意義がある。