

Title	β -フェニールエチルアミンの生化学的研究
Author(s)	中嶋, 照夫
Citation	大阪大学, 1963, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28506
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

【24】

氏名・(本籍)	中 嶋 照 夫 なか じま てる お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 395 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 3 月 25 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	β -フェニールエチルアミンの生化学的研究
論文審査委員	(主 査) (副 査) 教 授 金 子 仁 郎 教 授 須 田 正 巳 教 授 坂 本 幸 哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

近年多数の生体内アミンが哺乳動物組織中に発見され、その生理学的意義が解明されつつある。ことに脳内セロトニン、ノルアドレナリンおよびドーパミンは脳の機能と関連をもつことが示され、神経化学研究の一焦点となっている。

β -フェニールエチルアミン (PhEtNH_2) はアンフェタミン、メスカリン、カテコールアミンなどの基本的化学構造を有するため、古くから薬理学的実験の対象としてとり上げられたが、その生体内の存在が知られなかったため、単に薬物としての興味にとどまった。著者は動物にモノアミン酸化酵素の阻害剤 (MAOI) あるいはそれと同時にアミンの前駆物質と考えられる L-フェニールアラニン (Phe) を投与し、動物組織よりこのアミンを精製同定した。またこのアミンが脳内に存在することがわかり、さらに実験中脳内の PhEtNH_2 が増加すると動物が興奮することが観察されたので、このアミンもセロトニン、カテコールアミンと同様に中枢神経系に関連を有するものではないかと考え、このアミンの中枢作用を検討した。

〔方法ならびに成績〕

1) PhEtNH_2 の同定: 5匹の成熟雄家兔に20 mg/kg のフェニプラジンを筋肉内注射し、20時間後に1g/kg の Phe を静脈内に注入し、30分後に脱血致死せしめ、肝および腎をとりだし、トリクロル酢酸水溶液 (TCA) でホモジネートとし、アミンを抽出した。遠心沈澱後上清中の TCA をエーテルで除いたのち、炭酸カリウムで PH を11以上とし、水溶液中のアミンを酢酸エチルに抽出し、さらに有機層を塩酸水溶液と振とうし、アミンを水層に回収した。水層を減圧乾固したのち、Amberlite CG-50を用いイオン交換クロマトグラフィーを行なってさらに精製した。合成 PhEtNH_2 の溶出部位に相当する分画をとり、脱塩後つぎの方法により PhEtNH_2 と同定した。すなわち(1)紫外線吸収スペクトル、(2)蛍光

スペクトル, (3) 滷紙クロマトグラフィーにおける Rf 値, (4) 高圧滷紙電気泳動における泳動距離および (5) 滷紙上の定性反応は合成品と完全に一致した。また (6) DNP 化により DNP—PhEtNH₂ を生ずることおよび (7) 過マンガン酸カリの酸化によりフェニール酢酸を生ずることからこの物質が PhEtNH₂ であることを確認した。

2) 組織中の PhEtNH₂ の定量: 成熟雄家兎にフェニプラジンを投与し, 20時間後に Phe を静脈内に注射し, 30分後に脱血致死せしめ, 速やかに各臓器をとり出し, 上記の方法でアミンを抽出精製した。この一定量を取り高圧滷紙電気泳動を行ったのち, ニンヒドリンで発色し, 同時に泳動させた種々の既知量の合成品のスポットとの比較により PhEtNH₂ を定量した。この結果 PhEtNH₂ は脳, 心, 脾, 肝, 腎, 副腎および腸に検出され, とくに腎と肝に高濃度にみられた。なお MAOI のみの投与では脳, 肝, 腸および腎に検出され, 無処置では検出されなかった。

3) 脳内分布: 上と同じ条件で処置した成熟雄家兎を脱血致死せしめ, 速やかに脳をとりだし, 皮質, 海馬, 尾状核, 間脳, 脳幹および小脳に分け, 上記の方法により PhEtNH₂ を定量した結果尾状核に高濃度に存在することがわかった。またフェニプラジン前処置雄家兎に 3 mg/kg の PhEtNH₂ を静脈内注射し, 2分後に脱血致死せしめ, 脳内分布をしらべると皮質と尾状核に比較的高濃度に見出された。

4) PhEtNH₂ の中枢作用: 中枢作用の1つとして自発運動をとりあげた。15~17g d-ds 系マウス5匹を一群とし, 第1群には10mg/kg の PhEtNH₂ を腹腔内注射し, 第2群には10mg/kg のフェニプラジン前処置後にこのアミンを投与し, Metro 社製動物自発運動計量装置を用い動物の自発運動を測定した。PhEtNH₂ の効果は両群とも約3~4分で出現し, 第1群では数分つづき, 第2群では効果は10分で最高に達し, 20分以上つづいた。一方フェニプラジンで前処置したマウスに10mg/kg の PhEtNH₂ を腹腔内に注射し, 脳内 PhEtNH₂ の時間的推移を検討した。注射後5分で増加しはじめ, 10分で最高に達し, 以後徐々に減少し, 自発運動の増減とよく一致した。

5) 脳内ノルアドレナリン, セロトニンにおよぼす PhEtNH₂ の影響: PhEtNH₂ は *in vitro*, *in vivo* ともに末梢臓器のカテコールアミンを游出させるという報告があるためこの点を検討した。フェニプラジン前処置したマウスに PhEtNH₂ を投与し, 10分後に脳内カテコールアミンおよびセロトニンの含量を定量したが, 有意差の変化を示さなかった。

〔総括〕

1) MAOI あるいは MAOI と Phe を投与した家兎の組織から PhEtNH₂ と思われるアミンを抽出精製し, イオン交換クロマトグラフィー, 紫外線吸収スペクトル, 蛍光スペクトル, 滷紙クロマトグラフィー, 高圧滷紙電気泳動, 滷紙上の定性反応, DNP — 化合物およびフェニール酢酸の生成により PhEtNH₂ と同定した。

2) MAOI と Phe とを投与した家兎の脳, 心, 脾, 肝, 腎, 副腎および腸に, また MAOI を投与した家兎の脳, 腎および肝に PhEtNH₂ を検出した。

3) MAOI と Phe を投与した家兎あるいは MAOI と PhEtNH₂ を投与した家兎を用い, PhEtNH₂ の脳内分布をしらべ, それぞれ尾状核あるいは尾状核と皮質とに高濃度に分布することをみとめた。

4) マウスを用い PhEtNH₂ の動物自発運動におよぼす影響と脳内アミンレベルの変化を検討し, 脳内 PhEtNH₂ 量と動物自発運動量との間に平行関係のみとめた。

論文の審査結果の要旨

哺乳動物の体内で種々のアミンが生理的に重要な役割を演じていることが近年明らかにされてきた。とくに脳内ではセロトニン、ノルアドレナリンおよびドーパミンと脳の機能との関連が特に注目を集め、神経化学の一分野を開拓しつつある。また同時に精神疾患の治療との関係も示され、アミンの研究はますますその重要性をたかめつつある。

ところが現在この方面で研究者の興味は従来から存在の知られた上述のアミンにのみ集中されている観がある。しかし脳内に他のアミンが存在し、また、それが上述のアミンと同様にある生理学的役割を狙っている可能性があるので、著者はその点に着目した。その結果著者は哺乳動物体内で生成される物質としてβ-フェニールエチルアミンを見出し、種々の物理的化学的方法を用い確実な同定を行なった。ついで各臓器内の分布及び脳内分布をしらべた。さらに脳の機能との関連を知るため動物の自発運動を測定し、その増加と脳内β-フェニールエチルアミンの濃度との間に相関のあることを認めた。

従来は動物の精神運動性亢奮と関連する物質としてノルアドレナリンやドーパミンが注目されていたが、ここにβ-フェニールエチルアミンについても同様のことがわかった。このことは脳機能とアミンとの関係を研究する際無視出来ない重要な知見である。またうつ病の治療にこれらアミンの代謝を阻害するモノアミン酸化酵素の阻害剤がひろくもちいられているが、その生化学的機作の解明にも広い立場と知見を提供したものと考える。