

Title	γ-アミノ酪酸とγ-メルカプト酪酸について
Author(s)	建石, 保子
Citation	大阪大学, 1963, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28513">https://hdl.handle.net/11094/28513</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	建石保子 だて いし やす こ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 391 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	γ-アミノ酪酸とγ-メルカプト酪酸について
論文審査委員	(主査) (副査) 教授 西沢 義人 教授 今泉 礼治 教授 坂本 幸哉

### 論 文 内 容 の 要 旨

OMP によるマウスの Running fit (以下 R.F. と略す) の原因が脳内 GABA の減少にあることを私共の教室では主張して来たが, このためには GABA が作用物質としての活性を有すると言うことが前提条件となる。そこで私は一步進めて GABA と構造類似の γ-メルカプト酪酸 (以下 GMBA と略す) を用いて, この点の追求に努めた。

#### 〔実験方法並びに成績〕

(1) 使用動物: a) マウス: 体重 15~20g 均一系雄 albino mouse b) ウサギ: 体重 1.6~2.3kg 雄家兎

(I)(1) GMBA の構造並びに性質: 構造式は  $\text{SH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$  で GABA の  $\gamma$  位の  $\text{NH}_2$  基を SH 基に置換したものである。  $\text{LD}_{50} = 134.5 \text{ r/g}$  (マウス i.p.)

(2) GMBA の R.F. 発現性について: a) マウス腹腔内投与, 100r/g 以上投与すると 5~10 分で全例が R.F. をおこした。 b) ウサギ大槽内投与。 10mg 以上投与すると全例が R.F. 様発作をおこした。 c) ウサギ脳波に及ぼす影響。 10mg を大槽内に投与したウサギの脳波を調べたところ, R.F. 様発作時には多棘波の連続する痙攣波の出現を認めた。

(3) Vitamine による GMBA の R.F. 発現予防:  $\text{B}_6$  (Pyridoxin, Pyridoxal phosphate),  $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_2$  パントテン酸についてマウスで予防実験を行なったが, いずれも予防効果が認められなかった。

(4) GMBA の R.F. 時の脳 Glutamic acid decarboxylase 及び GABA transaminase 活性測定: GMBA 250 r/g 腹腔内投与によって R.F. をおこしたマウスの脳ホモジネートを用いて Warburg 検圧法を用いてそれぞれの酵素活性を検した。 いづれの酵素活性も影響を受けていなかった。

(5) GMBA の R.F. 時の脳内 GABA 量: マウス腹腔内に 250r/g GMBA 投与による R.F. 発現時の脳内 GABA 量を定量したが, 正常に比して減少していなかった。

(6) GABA による GMBA の R.F. 発現予防: a) マウス腹腔内 GABA 投与による予防, マウス腹腔内に GABA 5, 10mg/g を予め投与し, 60分後 GMBA 250r/g 腹腔内に投与して, R.F. 発現予防効果を観察したが, 全く予防出来なかった。b) ウサギ大槽内 GABA 投与による予防。20mg の GABA を予め大槽内に投与し, 10分後に GMBA 10 mg を投与して R.F. 様発作発現予防効果を観察した。全例がその発作を免れた。

(7) Amino-oxyacetic acid (AOAA と略す) による GMBA の R.F. 予防並びに脳内 GABA 量との関係: AOAA は Wallach により脳内 GABA 量を一昼夜以上に亘って上昇させることが報告されている。AOAA を 50 r/g マウス腹腔内に注射した後, 24時間にわたって各時間毎に GMBA 150r/g を腹腔内に投与して R.F. 発現予防効果を観察すると共に, 脳内 GABA 量の消長を追跡した。予防率は, 30分で既に30%, 6時間で最高の 83.3%, 24時間後においても 27.3% の予防効果を示した。一方この間の GABA 量は, 30分後で既に増加しはじめ, 6時間後では 12.40 $\mu$ m/g の高値を示し, 投与前の約4倍に達し以後漸次下降した。両者の推移はよく平衡することを認めた。

(8) AOAA による OMP の R.F. 発現予防: OMP は R.F. 発現迄約3時間の潜時を要するので, これを AOAA の GABA 効果のピークに一致させるためまず AOAA 50 r/g をマウス腹腔内投与後3時間で OMP 200 r/g を腹腔内に投与した。著明な予防効果 (90%) を認めると共に, GABA 量も減少しておらずむしろ増加していた。

#### 〔総括〕

GABA の NH<sub>2</sub> 基を SH 基に置換した GMBA が動物に外観上 OMP と同様の R.F. をおこさせることを見出したが, その GABA に関する態度は OMP の R.F. とは異っていた。即ち R.F. 発現時でも脳内 GABA 量は減少して居らず, しかも GABA によって予防出来ることを認めた。またその R.F. の潜時は OMP の如き Glutamic acid decarboxylase に作用点をもつものに比して著しく短かった。しかしこれらの現象の解釈は今後の研究にまちたい。

### 論文の審査結果の要旨

脳内に多量に存在する GABA の作用機能については, それが inhibitory transmitter であるという報告はなされて居るが, 未だ定説は無く, 従来の OMP や INAH 等の Running fit 発現物質の研究に基づき GABA の量的減少が即ち Running fit の原因であるとなされて来たが, ここに述べられている GMBA は, GABA と化学構造が近似して居り, 脳内 GABA の減少を伴わずして上述物質と外観上区別のつかない Running fit を動物に生ぜしめ, しかもその Running fit が GABA により防止出来ることを述べている。これ等のことは GABA が従来言われて来た量的多少の問題とは別に, GABA それ自体が脳内で作用活性を有する物質であろうことを示唆し, 更に, Gl—A decarboxylase に作用点を有する OMP とは異なって, GMBA では Running fit 発現潜時が極く短いと言う事は GABA が作用物質であらうと言う一つの足掛りを与えるものとして意義深い。