OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	各種Amino酸によるDihydroxyphenyl誘導体感作々用発現に対するCytochrome Cの意義について
Author(s)	大森, 清
Citation	大阪大学, 1962, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28556
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

【2】

氏名・(本籍)	大森(おお もり) 清(きよし)
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第341号
学位授与の日付	昭和37年9月20日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	各種 Amino 酸による Dihydroxyphenyl 誘導体感作々用発現に対する Cytochrome C の意義について
論文審査委員	(主査) 教授 山本 巖　(副査) 教授 竹田 義朗　教授 河村洋二郎

論文内容の要旨

〔目　　的〕

Amino 酸による Adrenaline 感作作用は Abderhalden 以来周知の事実であるが，その機構に関しては種々の学説がある。そのうち，組織感受性上昇説は概念的でかつ実験的根拠に乏しく，この範疇に入る組織金属 Chelate 説により漸くその一端が実証されたに留っている。また Adrenaline 酸化抑制説についてはすでに反論のあるところであり，その説の妥当性を欠いている。これらに対し山本等により提唱された Turn over 説は Model 実験を根拠として考えられた興味ある機構ではあるが，なお多くの不明の点を残している。すなはち in vitro における Adrenaline の Turn over 現象が in vivo における作用面に結びつくにいたっていないのでこれらの問題をさらに解明せんとして特に生体内酸化還元に重要な意義をもちかつ Adrenaline の核の水素受容体として知られている Cyt.c を用いて検討し，併せて Adrenaline の外 Noradrenaline, Adrenalone のごとき Dihydroxphenyl 誘導体の作用発現機構についても考察する目的で本研究を行なった。

〔方法並びに成績〕

I　Cyt.c 存在下 Dihydroxyphenyl 誘導体溶液の酸素消費におよぼす各種 Amino 酸の影響

Warburg 検圧計を使用し酸素消費量より Adrenaline, Noradrenaline, Adrenalone 等の Dihydroxyphenyl 誘導体酸化を側定し Cyt.c 存在下の Dihydroxyphenyl 誘導体酸化に対せる各種 Amino 酸の影響を検索した。その結果 Glycine, Alanine, Histidine, Serine 等いずれの Amino 酸も皆 Cyt.c を添加しない場合は酸素消費にほとんど影響を与えないにもかかわらず Cyt. c および家兎心筋より得た Green Brei の添加で Dihydroxyphenyl 誘導体溶液の酸素消費は著明に増加し，この Cyt. c 存在下では各 Amino 酸添加によりさらに酸素消費の増大を示した。一方 Sympatol のごとき Monohydroxyphenyl 誘導体では Cyt.c による酸素消費増大はみられずかつ Cyt. c および Amino 酸同時添加の際も酸素消費の増大は認められなかった。

Ⅱ　Dihydroxyphenyl 誘導体による各種 Amino 酸の Amino 基脱におよぼす影響

Edlbacher 以来 Amino 酸の Adrenaline 酸化型による Amino 基脱は周知の事実であるが，ここにCyt. c を適用して各種 Amino 酸の Amino 基脱を追求するためWarburg 検圧後の各試料の遊離 NH_3 を Conway 法により，また Amino 酸より Amino 基脱によって生ずる α-Keto 酸を清水法により定量した結果 Cyt.c 存在下では Glycine, Alanine の外従来検出の困難とされていた Histidine からも NH_3 遊離及び α-Keto 酸生成を確認した。さらに Cyt. c を増量し Thunberg 管を用い嫌気的に上記実験を行なった結果 NH_3 遊離および α-Keto 酸生成が有意に認められこれらの現象は Dihydroxyphenenyl 誘導体の核酸化にともなうものであることを確定した。

Ⅲ　各種 Amino 酸による Dihydroxyphenyl 誘導体感作作用におよぼす Cyt-c の影響

Krawkow-Pissemski 法による家兎耳殻灌流実験により Cyt. c の Amino 酸による Dihydroxyphenyl 誘導体感作作用増強を検討した結果，これらの感作作用が Cyt. c により明らかに増強されることを認めた。一方 Mono-hydroxyphenyl 誘導体では Amino 酸による感作作用は認められなかった。

Ⅳ　Folin 反応におよぼす各種 Amino 酸の影響

Turn over 説の端緒となった Amino 酸による Adrenaline の Folin 反応増強を Folin-Cannon-Dennis 法にしたがって再検討した結果，さきに山本の指摘せるごとき本可応増強の事実を確かめ，併せてこの際生ずる NH_3 および α-Keto 酸を定量，これを実証した。

〔総　　括〕

Ⅰ　各種 Amino 酸は Cyt.c 存在下各種の Dihydroxyphenyl 誘導体溶液の酸素消費を増大する。

Ⅱ　好気，嫌気両条件下各種 Amino 酸は各種の Dihydroxyphenyl 誘導体により Amino 基脱を受け NH_3 遊離および α-Keto 酸生成が認められる。

Ⅲ　家兎耳殻灌流実験により，Cyt. c は Amino 酸による各種の Dihydroxyphenyl 誘導体感作作用を増強する事実を生物学的実験により確証した

Ⅳ　Amino 酸による Adrenaline の Folin 反応増強現象についてもその NH_3 遊離および α-Keto 酸生成を検討しこれを確認した。

以上の実験成績より Cyt. c は Dihydroxyphenyl 誘導体の核酸化を惹起し in vitro の反応のみならず生物作用の面においても Amino 酸による各種 Dihydroxyphenyl 誘導体の Turn over を必然的に招来すると考えられる事実を確認した。

論文の審査結果の要旨

Adrenaline の作用は各種薬物により増強せられるが，所謂相乗作用とは異り無作用量の Amino 酸による Adrenaline の作用の増強すなはち感作作用は特に興味がある。すでにその機構に関する有力な学説として Turnover 説が提唱されている。

しかしながら現在なお in vitro の実験成績を基とした推論の域を脱していない。

著者は生体内酸化還元における重要な物質である Cytochrome c を用いて Adrenaline のみならず類似の Dihydroxyphenyl 誘導体の感作作用発現機構について検討を加えた。

その結果 Amino 酸は Cytocnrome c の存在の下に Dihydroxyphenyl 誘導体の酸素消費を著明に増加することを認め，またその際 Amino 酸の Amino 基脱を Ammonia 遊離および α-Keto 酸生成の両面から証明し，従来検出の困難とされていた Histidine からも Cytochrome c を用いることにより，この事実を証明し，これらの現象は Dihydroxyphenyl 誘導体の核酸化にともなうことを結論づけた。

この生化学的実験と並行して，家兎耳殻血管灌流実験により，Cytochrome c 添加が Amino 酸による Dihydroxyphenyl誘導体感作作用を増強する事実を生物作用の面からも確証した。

以上の実験は Amino 酸による Adrenaline 感作作用の発現機構に関し，特に Cytochrome c に着目して，従来の Turn over 説を in vitro および生物実験の両面から前進せしめたもので，Adrenaline の薬理に関し寄与する興味ある論文である。