

Title	脳内カテコールアミンの作用と代謝
Author(s)	松岡, 正己
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28608
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

氏名・(本籍)	松	岡	正	己
	まつ	おか	まさ	み
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	513	号	
学位授与の日付	昭和39年3月25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	脳内カテコールアミンの作用と代謝			
	(主査)		(副査)	
論文審査委員	教授	今泉 礼治	教授	坂本 幸哉 教授 清水 信夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

カテコールアミンは脳のごく一部を除いて血液・脳関門を通過しえないと考えられており、脳カテコールアミン代謝はすでに多くの研究者により明らかにされた一般循環系及び他の臓器でのカテコールアミン代謝とはやや異なるものと考えられる。各種薬剤投与によっておこる脳内カテコールアミン量の変動とその際におこる機能の変化との相関関係より脳に於けるカテコールアミンの作用を或る程度推論することが出来る。脳内で生合成されたカテコールアミンがどのような機序で細胞内に蓄積され、どのような機序で遊離或は分泌されて一定の作用を現わし、一方どういふ不活化過程で代謝されるかというような作用機序を追求した。

〔方法及び成績〕

各種薬剤を投与し、その際の動物(雄家兎、雄マウス)の状態変化と脳内カテコールアミンの変動を調べた。脳内 Noradrenaline (NA) と Dopamine (DA) は本教室の方法で、normetanephrine (NMA) は Carlsson 氏法で、Dihydroxymandelic acid (DOMA) 及び Dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC) は Duolite C-25 及び Dowex 1×2 resin column を用いて分離し NA は Trihydroxyindole method で NMA は 柿本氏法で、DA, DOMA, DOPAC は Ethylenediamine method で測定した。

(1) カテコールアミンは Monoamine oxidase (MAO) と Catechol-O-methyltransferase (COMT) の2つの酵素により不活化されるが Crout 氏等の報告によれば従来脳内カテコールアミンの代謝には MAO が主役を演じているとされて来た。COMT の阻害剤である Pyrogallol (10mg/kg) を家兎の大槽内に投与すると脳幹における NA 量は約3倍近くに増加した。又 NA を大槽内に投与すると NA は脳細胞内に取込まれ COMT による代謝産物なる NMA 及び MAO による代謝産物なる DOMA 共に著しい増加を認めた。この事から脳内カテコールアミンの代謝には COMT も亦 MAO と同様に重要な生理的役割を果

していると考えられる。

(2) 家兎脳内のカテコールアミンの分布と同時にその代謝産物の分布を調べた。代謝産物である DOMA と NMA の量の大小はその部位での MAO 及び COMT の酵素活性の大小を反映していると考えられるのでこの DOMA と NMA 量の比較から、脳内カテコールアミン代謝において Hypothalamus では主として COMT, Nucl. caudatus, Cerebellum では主として MAO が重要であり、その他の部位では両酵素は平等の重要性を有することを知り得た。

(3) Reserpine (5mg/kg, 腹腔内投与) を投与すると動物は鎮静状態になり同時に脳内 NA, DA 及びセロトニンが著明に減少する。この鎮静がカテコールアミンかセロトニンかのいずれの減少に由来するかは色々議論されて来た。Porter 氏等により報告され脳内セロトニン量には影響なくカテコールアミンのみを減少せしめるといわれる Win 18501-2 を投与すると動物の脳内 DA 量には影響なく NA のみが著明に減少し、それに平行して動物は鎮静を示した。Reserpine 及び Win 18501-2 により鎮静状態におちいった動物にカテコールアミンの前駆物質である DOPA (500 mg/kg) を投与すると鎮静は回復するがセロトニンの前駆物質である 5-hydroxytryptophan の投与では回復しなかった。この事から脳内 NA の減少と鎮静とは密接な関連があるものと考えられる。

(4) Reserpine により鎮静状態となった家兎の脳内 NA 量を増大せしめるために大槽内に NA (0.75 mg/kg) を注入して脳内 NA 量の著明な増加が認められるにも拘らず鎮静は回復しなかったが、NA と Catron (1.5mg/kg) を同時に大槽内に投与すると鎮静の回復が認められた。この事から Catron は MAO の阻害作用以外に NA と receptor sites との結合を強める作用をもつものと考えられる。

〔総括〕

(1) 脳内カテコールアミンの代謝は MAO と COMT の2つの酵素により行なわれ、いずれの酵素が NA の不活化に主役を演じているかは脳の各部位によって異なる。

(2) Win 18501-2 は脳内 NA 量のみを選択的に減少せしめ、Reserpine 及び Win 18501-2 によっておこる動物の鎮静は脳内 NA 量の減少と密接な関係がある。

(3) Reserpine 及び Win 18501-2 による鎮静は NA の precursor である DOPA 投与で短時間内に回復する。

(4) Catron は MAO の阻害作用以外に遊離せられた free NA と機能と関連のある receptor との結合を促進する作用をも持っていると考えられる。

論文の審査結果の要旨

脳内カテコールアミンの代謝は従来 Monoamineoxidase (MAO) によりなされているとされていたが、MAO 以外に Catechol-O-methyltransferase (COMT) によってもかなり代謝され、又 MAO 及び COMT の相対的役割は脳内各部位によって異なることを本論文は実証した。各種薬剤投与によっておこる脳内カテコールアミン量の変動とそれの際におこる機能の変化との相関関係より脳におけるカテコールアミンの作用をある程度推論することが出来る。Reserpine を投与すると脳内 Noradrenaline (NA) 及び Dopamine (DA) 共に減少するが、Win (Oxypertin) 投与では NA のみが減少する。この際共に動物は鎮静状態に

おちいる。この鎮静は NA の前駆物質である DOPA の投与で回復する。従ってこれらの薬剤によっておこった鎮静は脳内 NA 量の減少と密接な関係にある。又 NA を storage している granulated vesicle から NA が Win 投与によって遊出されて脳内より NA が減少することを電子顕微鏡により実証した。Reserpine 鎮静を示している家兎の大槽内に NA を注入すると脳内 NA は著明に増加しているに拘らず鎮静は回復しないが、NA と Catron (又は Iproniazid) を同時に注入すると鎮静から回復した。従って大槽内より取込まれた exogenous NA と DOPA より生合された endogenous NA とは存在様式又は作用が異なり Catron 及び Iproniazid は MAO 阻害以外に free NA と receptor との結合を強める作用をもつことを本論文は主張した。カテコールアミンの作用を論ずるには、receptor への作用、storage site からの release, uptake という問題、又その関連酵素の活性はどうかということを常に考慮せねばならない。本論文は脳内におけるカテコールアミンの代謝と作用を行動変化と関連づけて動的にとらえたすぐれた研究である。