

Title	脳内カテコールアミンの存在様式について
Author(s)	梶川, 宏造
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28881
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	梶 川 宏 造 かじ かわ こう ぞう
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 8 4 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 28 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存在様式について (主査)
論文審査委員	教 授 今 泉 礼 治 (副査) 教 授 須 田 正 巳 教 授 坂 本 幸 哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔実験目的〕

副腎髄質ホルモンとして認識されて居るカテコールアミンは交感神経末梢のみならず、脳内にも広く存在して居る事が明らかにされている。最近になって Reserpine 等の薬剤によって生ずる鎮静と、それに伴う脳内カテコールアミン(CA)の減少という事実から、脳内CA、特にノルアドレナリン(NA)、あるいはドーパミン(DA)の生理的意義が注目されるに到った。私はこの様な脳内CAの生理的意義研究の一環としてモルモット脳幹部より得たミトコンドリア分画を用いて脳内CAの結合様式を検索する目的で、次の如き実験を行なった。

〔実験材料〕

モルモット(6乃至9匹)脳幹部を10倍量の0.25Mあるいは0.32MのSucrose液中にてhomogenateとし、常法で、いわゆるミトコンドリア分画を得、これを更に上記濃度のSucroseにresuspendして、実験に用いるlarge granulesを得た。

〔実験方法〕

① 脳幹部顆粒への C^{14} -CAの蓄積の実験

上記実験材料(large granules)を0.02Mカリウム燐酸緩衝液(pH7.0)を含む0.25Mあるいは0.32M Sucrose mediumにて C^{14} -NAあるいは C^{14} -DAと共に一定時間incubateしincubate終了後、顆粒内に蓄積せられたRadioactivityを測定した。更に又incubate終了後の該顆粒を0.6M~1.4M Sucroseから成る密度勾配法を用いてnerve-ending fractionを始め種々のComponentにこまかく分離し、各層に蓄積せられたRadioactivityの分布を調べた。

② 脳幹部顆粒からの C^{14} -CAの遊離の実験

①に述べた方法にて C^{14} -NAあるいは C^{14} -DAを蓄積せしめたlarge granulesを更に上記

の medium にて一定時間 incubate し incubate 終了後、該顆粒から遊離した Radioactivity を測定した。更に又 incubate 終了後の該顆粒について Sucrose 密度勾配法を用い、更に詳しく C¹⁴-CA の遊離の状態を検討した。

〔実験結果〕

① 脳幹部顆粒への C¹⁴-CA の蓄積について

C¹⁴-NA 及び C¹⁴-DA は共に温度依存的に large granules に蓄積される。これらの蓄積過程に対する種々薬剤の影響を検索した結果、C¹⁴-NA の蓄積に対して、Reserpine Oxyptertine (Win 18501-2) の如き薬剤は、強い阻害を示した。その他 Tyramine, Amphetamine の様な薬剤も C¹⁴-NA の蓄積を強く阻害した。一方 C¹⁴-DA の蓄積に対しては Reserpine は C¹⁴-NA の蓄積と同様に強い阻害を示すが Oxyptertine はほとんど阻害を示さない。ATP 単独又は ATP, Mg 共存は共に C¹⁴-CA の蓄積に対して、あまり影響を示さなかった。

次いで C¹⁴-NA を蓄積せしめた顆粒を Sucrose 密度勾配法により細分すると、温度依存的に顆粒に蓄積せられた C¹⁴-NA は、主として nerve ending と myeline の fraction に認められた。Reserpine による C¹⁴-NA 蓄積阻害効果は nerve ending fraction において選択的に認められ、myeline fraction における C¹⁴-NA の蓄積に対しては何らの影響を持たない事が明らかとなった。一方 Oxyptertine は nerve ending fraction における C¹⁴-NA の蓄積のみならず、myeline fraction に於ける C¹⁴-NA の蓄積をも、強く阻害する事が観察された。

又、C¹⁴-NA の蓄積に対する Tyramine, Amphetamine の阻害態度も Reserpine に類似して nerve ending fraction における蓄積のみを、強く阻害する事が明らかとなった。

② 脳幹部顆粒からの C¹⁴-CA の遊離について

large granules からの C¹⁴-CA および C¹⁴-DA の遊離は、その蓄積と同じ様に温度依存的である。これら遊離過程に対する薬剤の影響を観察した結果、Reserpine は C¹⁴-NA 及び C¹⁴-DA の遊離に対して促進効果を示すが Oxyptertine は NA, DA いずれのアミンの遊離に対してもほとんど影響を示さなかった。更に Reserpine の C¹⁴-NA 遊離促進効果は、その C¹⁴-NA 蓄積阻害効果と同じ様に、nerve ending fraction にのみ、選択的に認められ myeline fraction からの C¹⁴-NA の遊離に対しては無影響であった。

〔総括〕

1. モルモット脳幹部ミトコンドリア分画顆粒への C¹⁴-NA 及び C¹⁴-DA の蓄積、及び顆粒からの遊離はいずれも温度依存的である。
2. 顆粒に蓄積せられた C¹⁴-NA 及び C¹⁴-DA は主として nerve ending fraction, 及び myeline fraction に見られる。
3. Reserpine は nerve ending fraction における C¹⁴-NA の蓄積を阻害し、同 fraction からの C¹⁴-NA の遊離を促進するが myeline fraction における C¹⁴-NA の蓄積及び遊離に対しては、無影響である。
4. Oxyptertine は C¹⁴-NA の蓄積のみに強い阻害を示し、C¹⁴-NA の遊離及び C¹⁴-DA の蓄積あるいは遊離に対しては無影響である。尚 C¹⁴-NA の蓄積に関して Oxyptertine は nerve ending

及び myeline 各 fraction において強い阻害を示す

論文の審査結果の要旨

近年ノルアドレナリン、ドーパミン等のカテコールアミンが脳内にも存在することが明らかにされ、中枢神経系におけるカテコールアミンの生理的意義について特に興味もたれている。本論文はノルアドレナリン、ドーパミン等のカテコールアミンが脳内の如何なる部位に如何なる様式で存在するかを radioisotope でラベルしたカテコールアミンを用い、脳幹部顆粒分画へのカテコールアミンの取り込み、遊離といった面から検索するとともに、更に顆粒分画を蔗糖密度勾配遠心法といった最近の technique を充分に用い、種々の Subfraction に分画し、詳細にこの問題の解決に取り組んだもので、極めて興味あり価値ある論文である。

その結果、これらカテコールアミンは神経終末分画、ミエリン分画に取り込まれ貯蔵されそこから遊離するものであるという興味深い結果をえており今後生体内カテコールアミンの存在様式に関する研究のみならず脳内におけるカテコールアミンの生理的意義を明らかにする上に貢献するところ極めて大である。

又本論文が同じように鎮静作用を有し、脳内カテコールアミンの減少を来たす薬物でもその作用機序には差異のあることを明らかにしている点も薬理学的立場から興味深く価値ある論文である。