

Title	α -Methyldopa の降圧機序について（血小板によるモデル実験的考察）
Author(s)	大内, 武
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28922
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	大	内	武
	おお	うち	たけし
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	7 9 9	号
学位授与の日付	昭 和 40 年 11 月 20 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	α-Methyldopa の降圧機序について		
	(血小板によるモデル実験的考察)		
論文審査委員	(主査)	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

〔目 的〕

近年Aminoacid decarboxylase inhibitor の一つである α -Methyl-3, 4-dihydroxyphenylalanine [α -M-Dopa] に組織 Catecholamine (CA) 含量を低下せしめると同時に著明な降圧作用の存することが知られ、臨床的にも用いられている。従来その作用機序が Decarboxylase の inhibition のみで説明されてきたが、Decarboxylase の inhibitor はこの他にも、更に強力な物質が多く存するが、その大部分が降圧作用を有しない点から、該物質が Decarboxylase inhibitor である事実のみで、長期にわたる組織 CA の低下及び降圧現象を十分に説明し得るとは言えない。

そこで私は、生体内 CA の一部が組織に貯えられる過程に着目し、この過程に及ぼす該薬物の態度を追求することによって、その降圧作用機序の一端を明らかにせんと試みた。

〔方法並びに成績〕

組織への CA 貯溜過程のモデル実験として、CA を active に取込むことが知られている血小板を用いて実験を試みた。血小板の分離：heparinize (10mg/kg) した家兎頸動脈より採血、速かにその $\frac{1}{2}$ volume の 1% Disod. EDTA, 0.1% Heparin を含む 0.7% NaCl 溶液と混合、これを低速 (150g \sim 200g \times 20min.) 及び高速 (2000g \times 15min.) の遠沈操作を繰返すことにより血小板を赤、白血球から分離、Phosphate saline sol. に再浮遊せしめて実験に供した。 14 C-Noradrenaline (NA) の定量：血小板で uptake された $7\text{-}^{14}\text{C-NA}$ は 0.4N Perchloric acid で抽出、その radioactivity を Liquid scintillation spectrometer を用いて測定した。なおガラス器具その他は全て siliconize したものを使用した。

〔A〕 血小板への $^{14}\text{C-NA}$ とり込みに関する実験

血小板 $^{14}\text{C-NA}$ [0.2 μc /12 μg /3cc] を含む Phosphate saline sol. 中 37°C で incubate すると NA

は active に血小板内に取込まれる。(0°Cでは殆んど取込まれない) この血小板への NA の active influx は、 α -M-Dopa の比較的高濃度 (10^{-3} M) によって殆んど影響されなかったが、 α -Methylidopamine (α -M-DA) の 10^{-6} M によってすでに阻害が見られ、 10^{-5} M では Control に比し約45%の阻害をみた。この阻害は incubation の初めの5分間で認め得る。次にこの α -M-DA の阻害様式を検索する目的で Lineweaver and Burk の方法を用いて plot してみると、この阻害が Competitive manner に従っていることが明らかになった。又 α -M-Dopa と同じように、組織 CA を減じ、降圧作用を有する Reserpine もまた、血小板による NA-uptake を抑制する。しかし α -M-DA の阻害態度とやや異なり、Reserpine 存在下37°Cで5分間 Preincubate した血小板は、この薬物を medium から完全に除き去った後でもなお NA-uptake の阻害が残存するが、(0°Cで preincubate しても阻害は見られない) α -M-DA の場合薬物を洗い去れば uptake の能力を完全に回復せしめ得る。

〔B〕 血小板からの NA 遊離に関する実験

血小板をあらかじめ 14 C-NA と60分間 incubate し血小板内に充分 14 C-NA をとり込ませておいた後、この血小板を NA を含まない medium に再浮遊せしめ、血小板から遊離してくる 14 C-NA を測定した。 α -M-Dopa は血小板からの NA 遊離に対し、影響を与えなかったが、 α -M-DA 及び Reserpine はこれを促進した。

〔C〕 平衡状態における血小板での NA-uptake 及び NA-release に関する実験

14 C-NA 添加 medium にて平衡状態に達した血小板を同じ濃度の cold NA 添加 medium にうつし、一定時間に medium 中にあらわれる radioactivity を測定すれば、平衡状態における NA-release の rate がわかる。これと全く同様に始め cold NA 添加 medium にて平衡に達せしめた血小板を、同じ濃度の hot NA を含む medium にうつし、一定時間に uptake される 14 C-NA を測定すれば、平衡状態に於ける NA-uptake の rate がわかる。測定の結果、平衡状態において血小板に uptake される NA の量は、その間血小板から release される NA の量に等しく、60分間に血小板内の NA content のおよそ15%にあたり、かかる dynamic な balance を保ちつつ血小板はその NA content を維持することがわかった。又この状態で α -M-DA 及び reserpine は NA の uptake を抑制し、release を促進し、しがって血小板内の NA content は必然的に低下することが判明した。

以上とほぼ同様の結果が α -Methyl-meta-tyrosine (α -MMT) 及び α -Methyl-meta-tyramine (α -MMTM) を用いた実験でも得られたが、その薬理作用における相違は、 α -MMT が α -M-Dopa に比して Decarboxylase inhibiting activity の弱い点、或いは、Tyrosine hydroxylase に対する阻害作用を欠く点、又 α -MMTM 及びその β -Hydroxylated product である Metaraminol が α -M-Dopa からの metabolites と生物学的活性を異にする点、又これら薬物の in vivo での吸収、排泄速度の相違等によるものであらうと考えられる。

〔総括〕

α -M-Dopa の降圧機序に関し、少なくとも次の諸因子がこれに関与しているであらうことを示唆する成績を得た。

I. CA 生合成系に対する阻害： α -M-Dopa は比較的低濃度で CA 生合成の initial step である Tyrosine の hydroxylation を effective に阻害し、生体内 Dopa 生成を抑制する一方 Dopa からの DA 生成を拮抗的に阻害し、かつ、その脱炭酸生成物である α -M-DA は DA- β -oxidase による DA の NA への変換を阻害する。

II. CA 貯蔵機構に及ぼす影響：体内で α -M-Dopa より生じた α -M-DA は、生合成された CA が組織にて（恐らくは細胞内 specific granules の部位で）貯蔵される際、拮抗的にこの過程を阻害し、その結果 free form で存在する CA は酵素的分解をうけやすくなる。又 α -M-DA は組織 CA を積極的に遊離せしめ、その CA 保持能力を低下させる。

以上の諸因子により、組織 CA 含量は低下するとともに降圧現象を招来する。

論文の審査結果の要旨

本論文は降圧剤 α -Methyldopa の作用機序に生化学的な解明を与えると共に、その研究の一端はアミンの Transport system にも触れている。

本薬物が体内で代謝をうけ、代謝生成物が降圧作用に関与しているであろうとの仮説は、初めて本実験にてその代謝物が、生体内アミン貯留過程に対し、強力に作用することを実証し得たことにより、もはや仮説ではなくなった。

また、血小板を使用し、平衡状態におけるアミンの動態を、極めて巧妙にとらえ、併せて、薬物の影響を検している点、非常に Unique な論文と言えよう。近年生体内酵素阻害剤の臨床的応用は目ざましいものがあるが、その作用機序を考慮する場合、薬物が直接に酵素を阻害するのか、また、体内で形を変えてから作用するのか、あるいは臨床効果が果して酵素阻害の結果であるのか等々の問題を提起する論文である。