The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Homocarnosineの抗痙攣作用とその代謝に関する研究
Author(s)	川西, 正謹
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29268
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

【18】

氏名・(本籍)	川西正謹（かわにしまさのり）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 964 号
学位授与の日付	昭和41年4月25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	**Homocarnosine の抗痙攣作用とその代謝に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 陣内伝之助 (副査) 教授 今泉 礼治 教授 坂本 幸哉

論文内容の要旨

Homocarnosine は1960年 Pisano らによってウシ脳中に発見された dipeptide で γ-aminobutyric acid (GABA) と L-histidine を含んでおり，さらにヒト，サル，ウシおよびウサギの脳組織中に 10～30 μM/100 g が存在していると報告されている。

さて，homocaronsine の生物学的作用についてはその後も不明であったが，1962年教室の森らは本物質に ep-マウスの痙攣発作を完全に阻止する作用があることを見出したのに端を発して，私はその抗痙攣作用を明らかにするとともに，放射性 homocarnosine を用いて生体内に投与された homocarnosine が体内でどのように代謝されるか，さらに homocarnosine を実際に投与する際，どのような投与法で投与すべきかなどの問題を明らかにせんと企てた。

(1) Homocarnosine の代謝に関する研究；まず，マウスの脳，肝および筋における代謝をそれぞれ in vitro で検索した。マウスをドライアイス・アセトン中に凍結せしめ，たゞちに脳，肝および筋を剔除し，各組織を slice にした。他方 tissue extract の調整には tris buffer (pH 7.3) を用いた。合成反応系には組織切片あるいは酵素標本に基質として GABA (放射性あるいは非放射性) および histidine を加え，補助因子として ATP, $MgCl_2$ を加えた。さらに分解過程においては homocarnosine (放射性あるいは非放射性) を基質として加えた。これらを 37°C で60分間 incubata し 100°C で5分間加熱して反応を止め，これを paper chromatography で分離した。それに用いる溶媒はギ酸：イソプロピールアルコール：水 (1：8：1) で展開後，ninhydrine にて発色し，つづいて actigram を作成する。これらはいずれの場合も対照として incubate 前のものについて同様な操作を行ない，比較検討した。

放射性実験の結果，マウス脳および肝切片において，放射性 GABA から，放射性 homocarnosine が合成された。また脳および筋では放射性 homocarnosine から放射性 GABA への分解過程が明らか

になった。すなわち次のごとき過程を明らかにした。

$$\gamma\text{-aminobutyric acid} + \text{L-histidine} \underset{\text{brain, muscle.}}{\overset{\text{brain, liver.}}{\rightleftarrows}} \gamma\text{-aminobutyryl histidine (homocarnosine)}$$

また homocarnosine 分解酵素活性を測定したところ，至適 pH は7.3前後であり，ウシ脳の各部位の homocarnosine 分解酵素活性を比較するに，全脳，延髄に比し，辺縁系に属する hippocampus に最も高く，全脳，大脳および小脳に比し，脳幹では最も減少していることを知った。

マウスの metrazol 痙攣の際における homocarnosine 分解酵素活性の変動について，筋では正常状態に比して，痙攣中，後は著しく増加するが，脳では痙攣中に著しく増加し，痙攣後には回復する。

つぎに homocarnosine を投与するにあたり，本物質の血液—脳関門の透過性について調べた。まず，放射性 homocarnosine を ddo 系マウス腹腔内に注入し，時間を追って液体窒素中に投入し，諸組織を分離し，これを10%酢酸水にて抽出し，liquid scintillation spectrometer にて放射能の測定を行なった。その成績は筋，肝，血液の順に早期に incorporate され，やゝおくれて腎に incorporate されるが，脳中には全く incorporate されない。したがって homocarnosine は血液—脳関門の透過性は全く認められないから，homocarnosine をてんかん患者に投与するならば，髄腔内に直接投与する以外に方法がないことが明らかになった。

(2) homocarnosine の抗痙攣作用に関する研究；ウサギのクエン酸 Na 誘発痙攣に対する homocarnosine の抑制効果について検索した。ウサギの大槽内にクエン酸 Na を痙攣閾値量 (7 μM/Kg) 投与すると数秒の潜時で間代性痙攣が起り，脳波に grand mal 型の異常波を認める。

さて，このようなクエン酸 Na 痙攣発作の過程中に homocarnosine 20 μM/Kg (約 5 mg/Kg) を大槽内へ投与したが痙攣が軽減あるいは短縮されることもなく，異常波も消失されなかった。すなわち homocarnosine は一旦誘発された痙攣に対しては無効であった。他方，あらかじめ homocarnosine 20 μM/Kg をウサギの大槽内に投与しておくと，正常の脳波にはほとんど影響を与えず，痙攣閾値量のクエン酸 Na を髄腔内に投与しても全く痙攣発作は起らず，また異常脳波の出現を認めなかった。さらに痙攣閾値量の3倍のクエン酸 Na を追加投与しても，脳波上に全く過活動が認められず，外観上いかなる痙攣も認められなかった。すなわち homocarnosine の前投与はクエン酸 Na 痙攣の誘発を完全に阻止することができることを知った。またその homocarnosine のクエン酸 Na 痙攣抑制持続時間は3～6時間であった。他方，homocarnosine 同族体 (N-acetyl-homocarnosine) と関連物質 (GABA, GABOB, histidine, β-alanine) との抑制作用を比較するのに，homocarnosine および N-acetyl-homocarnosine のみがクエン酸 Na 痙攣を抑制することがわかった。

私は homocarnosine が実験的にクエン酸 Na 痙攣ときれいに拮抗することを見出したが，このことは homocarnosine もクエン酸 Na もヒトの体内に常存する生理的な物質である点より，本物質は中枢神経機能の機序解明に重要な意義があるものと考える。

論文の審査結果の要旨

Homocarnosine (γ-aminobutyryl histidine) は1960年 Pisano らによってウシ脳中に発見された dipeptide であり，homocarnosine の生物学的作用についてはその後も不明であったが，1962年教室の森らは本物質が ep-マウス痙攣発作を阻止するという研究に端を発し，川西はその抗痙攣作用を明らかにするとともに，放射性 homocarnosine を用いて，真性てんかん患者に投与する際，どのような投与法で投与すべきか，また本物質が体内でどのように代謝されるかなどの問題を明らかにした。

なお特に新らしく注目すべき点は次の如くである。

1）1959年 Kalyankar らおよび1961年 Abraham らが homocarnosine の合成過程を筋において証明しているが，川西は放射性物質を用いて，GABA と histidine から homocarnosine への合成過程をマウスの脳および肝において，また逆に分解過程を脳および筋において明らかにしている。

2）homocarnosine 分解酵素活性を測定してみると，ウシ脳の各部位を比較するに，hippocampus に最大であり，これと後に述べるクエン酸 Na 痙攣の抑制物質である homocarnosine が，辺縁系抑制物質であるという林の説を考え合せると興味深い。

3）homocarnosine は血液—脳関門の透過性が全く認められないから，本物質の投与法は髄腔内投与の他に方法がない。

4）homocarnosine (20 μM/Kg) をウサギの大槽内に前投与しておくと，クエン酸 Na を痙攣閾値量の3倍量を追加投与しても，全く痙攣発作は起らず，また辺縁系皮質からの異常脳波の出現も認められない。川西は homocarnosine が実験的にクエン酸 Na ときれいに拮抗することを見出したが，この事実は本物質もクエン酸 Na もヒトの体内に常存する生理的な物質である点より，本物質は中枢神経機能の機序解明に重要な意義があるものと考えられる。