The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	交感神経支配臓器におけるノルアドレナリンの遊離とそれに共軛した生合成について
Author(s)	安藤, 憲夫
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30065
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)	安藤憲夫（あんどうのりお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1933 号
学位授与の日付	昭和45年3月30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	**交感神経支配臓器におけるノルアドレナリンの遊離とそれに共軛した生合成について**
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 博 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 山野 俊雄

論文内容の要旨

〔実験目的〕

交感神経末端の神経伝達物質として知られているノルアドレナリン（NA）の遊離機構に関しては未だ明らかでない点が多い。

そこで，その一端を明らかにする目的で，本論文では，交感神経支配臓器である輸精管，ならびに心臓を用い，これらの組織でのNAの遊離機構とこれにおよぼす2，3の薬物の作用について検討を加えた。更にこれら組織からNAの遊離が起る際，同時に組織内でのNA生合成が如何に変動するものかについても検索を試みた。

〔実験方法〕

実験はすべてモルモットの摘出輸精管，ならびに心臓切片を用い，in vitro でおこなった。NA遊離に関する実験は ^{14}C-NA，あるいは ^{14}C-dopamine (DA) を輸精管，または心臓切片と37°C，30分 incubate し，これら組織内にとり込まれた ^{14}C-NA，あるいは ^{14}C-DA から生成された ^{14}C-NA の組織からの遊離を，medium を2分毎に交換することにより，medium 中に遊離された radioactivity を測定して検索した。なお組織にとり込まれた ^{14}-DA，あるいは ^{14}C-NA の細胞内分布は組織を0.25M蔗糖液でホモジネートし，常法に従い，遠沈分画を試み，粗ミトコンドリア分画，粗ミクロゾーム分画，上清分画に分ち，それぞれの分画の radioactivity を分離測定しておこなった。内在性カテコールアミン(CA)の定量はエチレンジアミン縮合による螢光法によった。NA生合成は ^{14}C-tyrosine，^{14}-C-DOPA，^{14}C-DA を基質として，一定時間 incubation した後，生成された ^{14}C-NA を分離測定しておこなった。これらの放射性物質の分離は，0.4N PCA 抽出後，水酸化アルミ吸着，Duolite C-25 樹脂を用いておこなった。

〔実験成績〕

〔Ⅰ〕組織からのＮＡ遊離と薬物作用。

(1) 精輪管，ならびに心臓切片内にとり込まれた ^{14}C-NA は細胞分画では，いずれの分画にも見い出されたが，蛋白あたりの specific activity は粗ミクロゾーム分画において最も高く，これは内在性ＮＡの細胞分布とよく一致するものであった。この ^{14}C-NA の組織からの遊離は medium を高 K^+ 液 (100mM) に置換した際，あるいはアセチールコリン (Ach (10^{-4}M)) の添加などにより著明に促進された。

(2) 輪精管，ならびに心臓切片を ^{14}C-DA と 37°C, 30分 incubate したところ，これらの組織内で生成された ^{14}C-NA は主として粗ミクロゾーム分画に存在し，^{14}C-DA は可溶性分画に存在していた。高 K^+，あるいは Ach によりこれら組織から遊離された radioactivity を分析したところ，その殆んどが ^{14}C-NA であり，^{14}C-DA は極めて少なかった。このことは高 K^+，あるいは Ach によりミクロゾーム分画に存在する ^{14}C-NA が選択的に遊離されることを示すものであり，これらの組織からのＮＡ遊離機構を考察する上に示唆に富むデータと思われる。

(3) 輪精管，あるいは心臓切片からの高 K^+，あるいは Ach による ^{14}C-NA 遊離は medium 中の Ca^{++} を除去することにより殆んど完全に阻害された。この事実は，これらの組織からのＮＡ遊離機構に Ca^{++} が重要な役割を果していることを示唆するものである。なお Na^+ の除去はそれ自身で ^{14}C-NA の遊離を促進したが，高 K^+，あるいは Ach による反応には著明な影響を与えなかった。

(4) 高 K^+，あるいは Ach による ^{14}C-NA の遊離は膜の安定剤として知られている cocaine (10^{-4}M) のほか，bretylium (10^{-4}M-10^{-5}M)，bethanidine (10^{-4}M-10^{-5}M)，guanethidine (10^{-4}M-10^{-5}M) などにより著明に阻害された。bretylium, bethanidine, guanethidine による ^{14}C-NA の遊離の阻害は medium 中の Ca^{++} 濃度を上昇させることにより，かなりの回復がみられた。このことは上述の高 K^+，あるいは Ach による組織からのＮＡ遊離には Ca^{++} が重要であることを裏付けるとともにこれら薬物のＮＡ遊離阻害作用にも Ca^{++} が関連性をもっていることを示唆するものである。

〔Ⅱ〕ＮＡ遊離と生合成との関連。

(1) 高 K^+，あるいは Ach により輪精管，ならびに心臓切片からＮＡの遊離が著明に促進されている際，これら組織でのＮＡの生合成系の変動について検索したところ，^{14}C-tyrosine, ^{14}C-DOPA, ^{14}C-DA いずれの前駆物質からの ^{14}C-NA 生成も促進されていた。

(2) この高 K^+，あるいは Ach による ^{14}C-NA 生合成の促進は medium 中の Ca^{++} の除去，あるいは bretylium, bethanidine, guanthidine 添加により組織からのＮＡ遊離を抑制した際には，もはや認められなかった。この事実はこれらの組織でのＮＡ遊離と生合成の共軛を示唆するもので興深い。

〔総　　括〕

〔Ⅰ〕モルモット摘出輪精管，ならびに心臓切片内にとり込まれた ^{14}C-NA，あるいは，これらの組織内で ^{14}C-DA から生成された ^{14}C-NA は主として粗ミクロゾーム分画に存在し，高

K^+, あるいは Ach の添加により遊離される。しかし細胞質に存在する ^{14}C-DA の遊離は認められない。

〔II〕^{14}C-NA の高 K^+, あるいは Ach による遊離には外液の Ca^{++} の存在が必須であり，この遊離は cocaine のほか，bretylium, bethanidine, guanethidine により阻害される。

〔III〕高 K^+, あるいは Ach により組織からの NA の遊離が起る際には同時に ^{14}C-tyrosine, ^{14}C-DOPA, あるいは ^{14}C-DA からの ^{14}C-NA の生成が促進される。

以上の実験成績から輪精管，ならびに心臓切片からの NA 遊離には Ca^{++} が重要な役割を演じており，しかもこれらの組織ではNAの遊離と生合成の共軛機構の存在することが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本論文はモルモット輪精管および心臓切片を材料として，交感神経末端からNAの遊離機構および遊離と生合成の共軛の有無を検討したのである。その結果，

1）アイソトープでラベルしたノルアドレナリン（NA）をとり込ませ，あるいはNAの前駆物質から組織内で合成させたNAの遊離は high K medium あるいは Ach の添加により促進される。

2）この際，外液の Ca^{++} の存在が必須である。

3）high K あるいは Ach によるNAの遊離は cocaine のほか，Bretylium, Bethanidine, Guanethidine によって阻害される。

4）これら薬物の阻害効果にも Ca^{++} が関連性を持っている。

5）組織からNA遊離が起る際には組織内での Tyrosine, DOPA みならずDA（ドーパミン）からNAの生合成が促進される。

など興味ある成績を得ている。

これらの知見は交感神経末端でのNAの遊離機構に関する Burn and Rand の仮説を支持するものであり，Ca^{++} 重要性の存在を示し得たもので，今後，この分野での進歩に寄与するところ大なるものと考えられる。