

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 脳内Bradykinin不活化酵素の生理学的意義に関する研究                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Author(s)    | 食見, 忠弘                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 1970, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/30117">https://hdl.handle.net/11094/30117</a>                                                                                                                                                                                                                                |
| 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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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

|         |                                         |        |         |         |
|---------|-----------------------------------------|--------|---------|---------|
| 氏名・(本籍) | しき<br>食                                 | み<br>見 | ただ<br>忠 | ひろ<br>弘 |
| 学位の種類   | 薬                                       | 学      | 博       | 士       |
| 学位記番号   | 第                                       | 1957   | 号       |         |
| 学位授与の日付 | 昭和45年3月30日                              |        |         |         |
| 学位授与の要件 | 薬学研究科応用薬学専攻<br>学位規則第5条第1項該当             |        |         |         |
| 学位論文題目  | 脳内 <b>Bradykinin</b> 不活化酵素の生理学的意義に関する研究 |        |         |         |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 岩田平太郎                        |        |         |         |
|         | (副査)<br>教授 青沼 繁 教授 上原喜八郎 教授 池原 森男       |        |         |         |

## 論文内容の要旨

### 緒 言

1959年に Chapman と Wolff は脳腫瘍、脳血管障害などによる中枢神経系異常患者や精神病、偏頭痛患者の脳脊髄液中の protease 活性が亢まっており、かつ bradykinin (以下B.K. と略) 様物質の遊出がみられると報告している。また脳組織中には B.K. 様のペプチドの存在も認められている。

著者は高度の複雑な機能を有する脳内で peptidase, proteinase が生理学的にいかなる役割を演じているかを研究してゆく一端として、微量で生理活性を有し、脳の病態生理とも結びついていると考えられる B.K. をペプチドの基質として選び、これを不活化する酵素の生理学的意義について検討を加えた。

### 第1章 ラット脳内 Bradykinin 不活化酵素に関する研究

B.K. 不活化酵素 (以下 kininase と略) がラットの脳内に存在することを確認した。脳内 kininase の至適 pH 及び温度はそれぞれ 7.6, 45°C 近辺で血漿の kininase のそれと同じ値を示した。金属イオンのうち、Zn, Co イオンにより抑制され血漿 kininase とは異なった態度を示した。

ラットの脳を 大脳皮質、脳幹、小脳の三部位にわけた場合、kininase 活性は小脳部位のものが他の二部位に比し、高い活性を示し、更に細胞画分では三部位とも上清で最も活性が高く、マイクロゾーム、核、ミトコンドリアの順であった。

ついで全脳を用い、kininase 活性の最も高い上清画分を出発原料として 硫酸分画や各種のクロマト操作により酵素の部分精製を行なった。

得られた酵素標本は金属イオンや基質特異性に対する挙動から Chymotrypsin, 糜 Carboxypeptidase B や血漿の kininase (Carboxypeptidase N) とは異なったものであると推察された。

## 第2章 痙攣誘発剤と Bradykinin 不活化酵素との関係

痙攣誘発剤である pentetrazol, picrotoxin, strychnine (以下それぞれ pent., picro., stry. と略) を用いて痙攣と kininase 活性との関係を検討した。

Pent., picro. の投与群では小脳部位で kininase 活性が生理食塩水を投与した対照群の活性に比して亢まっていたのに反し, stry. では大脳皮質, 小脳, 脳幹のいずれの部位においても変化がみられなかった。

つぎに pent. を用いて痙攣を四相, すなわち痙攣前期, 痙攣中間期, 痙攣期, 致死期にわけそれぞれの相での kininase 活性の変化を調べたところ小脳部位で痙攣期, 致死期において対照群の kininase 活性に比してその活性が亢進しており, 細胞画分での成績では核分画に変化が認められた。

一方 phenobarbital 前処理によって pent., picro. による痙攣を抑制した場合には, kininase 活性は対照群のそれとの間に差を認められなかった。

粗酵素, 精製酵素標本を用いての in vitro では pent. や picro. 添加によって kininase 活性の亢進はみられず, 以上の成績とを考え合わせると kininase の pent., picro. による活性亢進は薬物によって起こされた痙攣によってもたらされる二次的な効果によると考えられる。

## 第3章 Bradykinin の脳内投与によるマウスの自発運動変化及び Bradykinin 不活化酵素の役割について

脳内での B. K. の役割及びこれを不活化する酵素の生理学的意義についての知見をうるべく直接マウスの脳内に B. K. を適用することを試みた。

B. K. の脳内投与によって興奮, 鎮静の二相が観察された。

B. K. 投与によるはげしい興奮状態時には kininase 活性が亢まっており, また一方 B. K. は hexobarbital 催眠時間を延長させる効果を有し, この効果は不活化された B. K. によっても認められた。またはげしい興奮状態を起こす B. K. 量で, これを完全に不活化したものを投与した場合には興奮状態は認められず鎮静状態が投与直後から観察された。これらの成績から興奮状態は B. K. そのものによると考えられ, B. K. の分解産物が鎮静効果と関係していることが推察される。

興奮効果をしめさない B. K. の用量に EDTA や glutathione のような in vitro で kininase 活性を抑制するものを同時に投与することによって興奮効果が認められた。

以上の結果から脳内 kininase は生体内では B. K. による興奮現象に密接に関係しており, また B. K. のようなものがふえることにより生体の恒常性 (homeostasis) としてそれを不活化する kininase の活性の亢まる可能性は大きいと考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

微量で強い生理活性を有する bradykinin のような活性 peptide が高度の機能を有する脳組織中で演じる役割を解明する目的で、ラット脳内に bradykinin 不活化酵素が存在することを明らかにし、その酵素化学的な性質につき検討し、更に bradykinin 脳室内注射時の動物の行動変化と不活化過程との相関関係を検討した。

Bradykinin 不活化酵素の生理的役割の一端を示したものとして薬学博士の学位を授与するにふさわしいものとする。