



Title	γ-グアニジノ酪酸痙攣作用ならびに代謝に関する実験的研究
Author(s)	澤井, 愛次郎
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30281
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

氏名・(本籍)	澤 井 愛 次 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 2041 号
学位授与の日付	昭和45年4月1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	γ -グアニジノ酪酸痙攣作用ならびに代謝に関する実験的研究
論文審査委員	(主査) 教授 陣内傳之助 (副査) 教授 佐野 勇 教授 吉田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

γ -アミノ酸 (GABA) は脳組織に多量に含まれるが他の組織にはほとんど存在しない物質であることから、脳機能との関連性について種々の議論がおこなわれ、わが教室でも10年来GABAの誘導体を検索し、痙攣との関係を解明しようと試みてきた。たまたまウサギにpentylenetetrazol痙攣を誘発せしめたさい、痙攣始発の直前期の脳内に、GABA誘導体の1つである γ -グアニジノ酪酸(GGBA)が増量することを認めたので、本物質の薬理作用ならびにその代謝について検討してみることにした。

〔方法ならびに成績〕

1. 薬理学的作用に関する研究

実験には成熟ウサギおよびネコをえらび、それぞれ4匹を1群として使用した。

イ. 大槽内投与実験: ウサギではGGBA 10mgおよび20mg投与により12~15分の潜時で強直性ならびに間代性痙攣を反復し、頭蓋骨誘導脳液でも痙攣に一致して棘徐波結合や多棘波を全誘導に認めた。これをGGBA痙攣と呼ぶことにする。

GGBA痙攣におよぼす電解質の影響を検討したが、 Ca^{++} により痙攣の抑制を認め、 Na^{+} 、 K^{+} および Mg^{++} では抑制を認めなかった。またGGBA痙攣におよぼすビタミンの影響を検討したが、コカルボキシラーゼ、ピリドキサル磷酸およびビタミン B_{12} により痙攣の抑制を認め、ビタミン B_1 および B_2 ではほとんど影響を認めなかった。GGBA痙攣とpHとの関係を見るとpH5.7で強直性痙攣6.8および7.5で典型的な強直性ならびに間代性痙攣を認めた。

ネコでは60mg投与により17~18分の潜時で間代性痙攣を認め、皮質下誘導脳波では17分後に淡蒼球ついでForel-H野に異常波を認め、19分後に痙攣に一致して全誘導に多棘波や同期性棘徐波結合を認めた。

ロ．静脈内投与実験：ウサギ耳静脈にGGBA 10ないし50mgを投与したが痙攣の発現を認めなかった。

ハ．皮質内投与実験：ウサギの辺縁系皮質にGGBA 2.5mgを投与し間代性痙攣を認めたが皮質運動領への投与では痙攣を認めなかった。

2. 代謝に関する研究

イ．transamidinationによるGGBAの定量的実験：transamidinaseをWalkerらの方法にしたがってウサギの脳、肝、腎、心筋、腸管および横紋筋より抽出し、アルギニン・GABAのtransamidinationによるGGBAの生成を坂口反応で定量的に検討した。腎および肝ではかなり高い活性を認め、脳や腸管にもわずかながら活性を認めた。

ロ． $[1-^{14}\text{C}]$ GGBAの脳内分布に関する実験： $[1-^{14}\text{C}]$ GGBAをウサギ大槽内に投与し、全脳を前頭葉、側頭葉、間脳、脳幹および小脳にわけて採取し、subcellular fractionのレベルでとりこみを検討した。投与後10分および15分の側頭葉、間脳および脳幹のマイクロゾーム分画のとりこみが他の分画に比べて軽度増加することを認めた。

ハ．GGBA投与後の脳内坂口反応陽性物質の変動に関する実験：GGBA 10mgをウサギ大槽内に投与し、経時的に全脳を採取し、薄層クロマトグラフィーで展開し、アルギニン、グリコシアミン、GGBAおよびタウロシアミンの4種の坂口反応陽性物質を認めた。GGBAは5分後に正常の約10倍に増加し、グリコシアミンも正常時の約2倍に増加した。

〔総括〕

1. GGBAをウサギおよびネコの大槽内に投与し、一定の潜時で痙攣の発現をみた。
2. 頭蓋骨誘導および皮質下誘導脳波で、痙攣に一致して異常波の出現を認めた。
3. この痙攣は Ca^{++} 、コカルボキシラーゼ、ピリドキサルリン酸およびビタミン B_{12} により抑制された。
4. GGBAによる痙攣はmedium pHが中性または弱アルカリ性で惹起し、これより酸性側またはアルカリ性側では発現しなかった。
5. GGBAの静脈内投与では痙攣を惹起しなかった。
6. GGBAの辺縁系皮質内投与により痙攣の発現をみたが、皮質内運動領投与によつては発現しなかった。
7. アルギニン・GGBAのtransamidinationにより脳でもわずかながらGGBAの生成をみた。
8. $[1-^{14}\text{C}]$ GGBAの脳内分布をしらべ、各部位に経時的なとりこみの増加を認めた。
9. GGBA投与後、脳内グリコシアミン量は正常時の約2倍に増加した。

論文の審査結果の要旨

γ -グアニジノ酪酸は、 γ -アミノ酪酸の誘導体の1つで、正常動物の脳組織にも存在する物質であるが、本物質をウサギやネコの大槽内に投与すると、強直性間代性痙攣を誘発しうることを明らかにした。

ついで、頭蓋骨誘導および皮質下誘導脳波により、発作発現の様式を観察するとともに、痙攣および抑制に関与すると思われる無機イオン、ビタミン類など2、3の因子の影響をしらべた。

また生化学的検索として、 γ -グアニジノ酪酸は、脳内で γ -アミノ酪酸とアルギニンとから、アミジン基転移酵素により生成されること、正常時には、その活性が低いことを明らかにし、さらに γ -グアニジノ酪酸誘発痙攣時に、脳内には γ -グアニジノ酪酸が著明に増量するとともに、グリコシアミンやタウロシアミンも若干増量していることを明らかにし、痙攣発作機序と脳内グアニジノ化合物の代謝異常との関係に新発見をもたらした。