



Title	生体膜の水・Na転送に対するProstaglandinsの作用
Author(s)	高光, 義博
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31822
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 >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)	高 ^{たか} 光 ^{みつ} 義 ^{よし} 博 ^{ひろ}
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 7 7 3 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 12 月 23 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	生体膜の水・Na 転送に対する Prostaglandins の作用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 阿 部 裕
	(副査) 教 授 中 馬 一 郎 教 授 中 山 昭 雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Prostaglandins (PG) は生体内に広く分布し、多彩な生理作用を持つ。生体に prostaglandins を投与すると著明な利尿作用を呈し、ヒキ蛙膀胱膜や蛙皮のような生体膜では prostaglandins は著明な ADH の効果抑制や Na 転送促進作用を持つことが知られている。prostaglandins の生体膜に対するこれらの作用は adenylyl cyclase 系を介して発現すると推定されているが、その機序については不明な点が多い。この機序を明らかにすることは、prostaglandins の作用機構解明に加うるに、腎尿細管の水、電解質転送機構解明に資するところ大であると推察される。そこで著者は prostaglandins の水・Na 転送に対する作用がどのような特性を持ち作動しているのかについて、生体膜としてヒキ蛙膀胱膜を用い adenylyl cyclase 系との関係から検討を加えた。また、prostaglandins の構造の類似性に着目し、prostaglandins の作用と構造との関係についても検討を加えた。

〔方法ならびに成績〕

1. 実験方法：全ての実験は Bufo bufo japonicus の膀胱を用いておこなった。水透過性測定は Bentley の原法に準じ摘出膀胱の内側（粘膜側）と外側（漿膜側）との間に浸透圧勾配を作成し、net flux およびそれに対する薬剤の影響を重量差測定により観察した。Na の能動転送速度は Ussing & Zerahan の方法に準じ、double chamber を用い短絡電流 (SCC) で測定し、薬剤の影響を検討した。

2. PGE₁ の単独効果：10⁻⁷M PGE₁ では net water flux 不変、10⁻⁵M で 0.9 より 2.6、10⁻⁴M で 1.2 より 4.2 μl/min/sac に増加 (P<0.005) が認められた。この成績は高濃度 PGE₁ が水透過性促進作用を持つことを示す。この作用は、theophylline 共存で増強され、作用発現は adenylyl cyclase 活性の

賦活を介していると推測される。 $7 \times 10^{-7} \text{ M}$ PGE_1 添加により SCC は上昇し、添加40分で peak に達する。 PGE_1 の SCC 上昇作用は theophylline 添加で増強した。

3. PGE_1 の vasopressin, theophylline 効果抑制作用： $1.4 \times 10^{-7} \text{ M}$ PGE_1 は 5 mU/ml vasopressin, 10^{-2} M theophylline の水透過性促進作用を抑制したが、 $2 \times 10^{-3} \text{ M}$ cyclic AMP の同作用には無影響であった。これは PGE_1 が cyclic AMP 合成系を阻害することを示す。 $\text{PGF}_{1\alpha}$, PGA_1 の検討でも同様の結果が得られた。

4. PGE_1 の各作用の dose-response curve： PGE_1 の単独水透過性促進効果, vasopressin の水透過性促進作用抑制効果, 単独 SCC 上昇効果の用量作用曲線を求めた。それぞれ異なった曲線を示し, ED_{50} はおのおの 4.0×10^{-6} , 7.9×10^{-9} , $2.5 \times 10^{-7} \text{ M}$ であった。さらに PGE_1 単独の水透過性促進作用の曲線と Na 転送に対する曲線とはほぼ平行移動の関係にあり, 前者が右方に移動しているのは作用点以後の生理反応過程の閾値が異なるためと解釈され, この2つの作用については PGE_1 の作用点が同一である可能性が示唆された。

以上2～4の成績は, PGE_1 の作用点として親和性を異にする ① vasopressin の receptor-adenyl cyclase 系と, ② 別の adenylyl cyclase 系の2つがあることを示唆し, ①への作用で vasopressin 水透過性促進反応の抑制, ②の賦活で SCC の上昇, 単独水透過性の促進がもたらされる。親和性は① $\ll$ ②で, cyclic AMP pool は segregate されているが, PGE_1 が高濃度の場合②の pool より①のそれへ over-flow を生じ単独水透過性促進作用が出現する可能性が考えられる。

5. 各種 prostaglandins の作用強度比較：vasopressin の水透過性促進効果の抑制作用, SCC 促進作用を各種 prostaglandins で比較した。両作用とも PGE_1 が最強で, 前者の作用強度は $\text{E} > \text{F}_\alpha > \text{A} > \text{B series}$, $1 > 2 \text{ series}$ の順で, この活性が5員環の構造と側鎖2重結合の数により決定されると推測される。SCC 促進作用については一定の関係はみられなかった。

〔総括〕

腎尿細管の analog であるヒキ蛙膀胱膜を用いて, PGE_1 その他種々の prostaglandins の作用ならびにその機構を細胞膜レベルで検討し次の結論を得た。

① PGE_1 は adenylyl cyclase 系を阻害して vasopressin の水透過性促進作用を抑制し, 一方 adenylyl cyclase 系を刺激し Na の能動転送を促進する。② PGE_1 以外の prostaglandins でも同質の作用が認められる。水透過性に関する作用の強度は5員環の構造および側鎖2重結合の数に関係する。③ 高濃度 (10^{-5} M 以上) PGE_1 は adenylyl cyclase 系刺激を介して単独で水透過性を促進する。④ 水透過性および Na 能動転送にそれぞれ関与する2つの異なる adenylyl cyclase 系が存在し, PGE_1 は前者を阻害, 後者を刺激することによってその作用を呈すると推定される。高濃度 PGE_1 の作用は後者の cyclic AMP pool の over flow である可能性が強い。

論文の審査結果の要旨

Prostaglandinsは多彩な生理活性を持ち、腎の水電解質転送機構に対しても regulator として作用すると推定されているが、その機序は明らかでない。in vivo投与による検討もおこなわれているが、この場合は血行力学的変化が生じ、生体反応の regulator としての prostaglandins 本来の作用を解明することは困難で、生体膜での直接作用の検討が必要である。

本研究は、生体膜として腎遠位部尿細管のアナログ、ヒキ蛙膀胱膜を用い prostaglandins の水・Na転送に対する作用を検討し、prostaglandinsはadenylate cyclase system への作用を抑制する一方、単独で水・Na転送を促進することが明らかにされた。この研究結果は腎での prostaglandins の水・Na転送調節機序解明に大きく貢献するとともに、adenylate cyclase systemの存在形式に興味ある示唆を与えており高く評価できる。