

Title	灌流ウシ副腎からのカテコールアミン遊離に対する sulfonamide誘導体の影響
Author(s)	和田, 明彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32011
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	和田 明彦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4197 号
学位授与の日付	昭和 53 年 3 月 18 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	灌流ウシ副腎からのカテコールアミン遊離に対する sulfonamide 誘導体の影響
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 吉田 博 教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目的〕

sulfonylurea 剤 (SU 剤) の膵 B 細胞からのインスリン分泌促進の機序については多くの報告があり、 Ca^{2+} 依存性であることが知られている。しかし、何故 SU 剤が選択的に膵 B 細胞にのみ作用するのかという基本的な問題、更に、他の分泌細胞に対しても作用を持っているのではないかという可能性については余り研究されていない。副腎髄質からのカテコールアミン (CA) 遊離と膵 B 細胞からのインスリン分泌とは同じく、 Ca^{2+} 依存性であり、電顕学的にも開口分泌 (exocytosis) の過程が有力視されており多くの共通点を備えている。

著者は、この点に注目し副腎髄質からの CA 遊離に対し SU 剤がどのような作用を持つかということに興味を持った。更に、SU 剤と同じく sulfonamide 誘導体である thiazide 系薬物が CA 遊離に対しどのような作用を持つか併せて検討した。

〔方法〕

① carbamylcholine による灌流ウシ副腎からの CA 遊離の実験

実験には、ウシ副腎を用いた。髄質に達しない浅い乱切を皮質に加え、Borowitz らの方法に従い静脈側より灌流した。灌流液の組成は、NaCl 154mM, KCl 5.6mM, $CaCl_2$ 2.2mM, Glucose 10mM, Tris-HCl buffer (pH 7.4) 25mM であった。basal な CA 遊離が一定でしかも低値となった後、carbamylcholine (2×10^{-4} M) で刺激すると、急速且一過性の CA 遊離が起る。従って、著者は遊離が著明に認められる刺激後 6 分間の CA 量を測定した。同一の副腎を 30 分間隔で 3 回反復刺激し、1 回目の刺激で副腎の反応性が良好であることを確かめ、2 回目の刺激 10 分前より薬物を

処置し、CA遊離に対する影響を検討した。更に、3回目の刺激により薬物効果の可逆性、非可逆性を検討した。一部の実験では、高カリウム(56mM)で刺激した。灌流液中に遊離されるCAは、0.4NPCA抽出後水酸化アルミニウム吸着を行ない、エチレンジアミン縮合法にて測定した。

② 灌流ウシ副腎での $^{45}\text{Ca}^{2+}$ influxに対するtolbutamideの影響

ウシ副腎を $^{45}\text{Ca}^{2+}$ (11.3 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, 1.4×10^4 dpm) 及びtolbutamideを添加した灌流液で灌流し、carbamylcholine刺激を行ない、その際滴下する灌流液中の $^{45}\text{Ca}^{2+}$ の radioactivity を liquid scintillation counterで測定した。

[成績]

- ① 対照実験に於て、carbamylcholineで3回反復刺激すると、遊離されるCA量は1回目、2回目、3回目の刺激で各々 $1550 \pm 220 \mu\text{g}$, $1162 \pm 161 \mu\text{g}$, $821 \pm 263 \mu\text{g}$ (mean \pm S. D.) であった。
- ② 薬物存在下でのcarbamylcholineによるCA遊離は対照 $1162 \pm 162 \mu\text{g}$ に対し以下のとおりであった。
 - 1) tolbutamide 5.0mM存在下では著しく阻害され $516 \pm 232 \mu\text{g}$ となった。この阻害はtolbutamideを洗った後の3回目の刺激では認められず、阻害作用は可逆的であった。tolbutamideの阻害作用は濃度に依存したもので、更に低濃度の0.5, 0.25mMでは阻害作用は軽度となったが、なお有意の阻害を示した。
 - 2) carboxytolbutamide (tolbutamideの主要代謝産物で血糖降下作用を持たない) 5.0mM存在下ではCA遊離は阻害されず $1106 \pm 76 \mu\text{g}$ であった。
 - 3) glibenclamide 0.10mM存在下では著しく阻害され $358 \pm 35 \mu\text{g}$ となった。この阻害も可逆的であった。更に低濃度の0.05mMでも阻害作用を示した。即ち、インスリン分泌能、血糖降下能と平行してglibenclamideはtolbutamideよりはるかに低濃度で既にCA遊離を阻害した。
 - 4) acetohexamide 5.0mM存在下では阻害され、 $775 \pm 220 \mu\text{g}$ となった。この阻害も可逆的であった。
 - 5) tolbutamide 5.0mM存在下でも、高カリウムによるCA遊離は阻害されなかった。
 - 6) trichlormethiazide 3.5mM存在下では殆んど完全に阻害され $72 \pm 23 \mu\text{g}$ となった。この阻害も可逆的であった。更に低濃度1.0, 0.5, 0.1mMでも濃度依存的に阻害作用を示した。
 - 7) methyclothiazide 0.10mM存在下では著しく阻害され $407 \pm 51 \mu\text{g}$ となった。この阻害も可逆的であった。
 - 8) SU剤及びthiazide系薬物のparent compoundであるsulfanilamide 5.0mM存在下では阻害され、 $768 \pm 94 \mu\text{g}$ となった。構造上sulfanilamideとthiazide系薬物との中間に位置する降圧作用を持たないacetazolamide 5.0mM存在下では阻害されず $1091 \pm 119 \mu\text{g}$ であった。
- ③ carbamylcholine刺激により髄質細胞への $^{45}\text{Ca}^{2+}$ influxが認められるが、tolbutamide 5.0mMは、これを阻害した。

[総括]

SU剤は、抗コリン性に作用して副腎からのCA遊離を阻害したが、この遊離阻害はSU剤の血糖降

下作用の機序の一部として働いている可能性が考えられる。又、thiazide系薬物の降圧作用の機序の一つが、該薬物のC A遊離阻害作用による可能性が考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は、副腎からのカテコールアミン（C A）遊離に対する Sulfonylurea 剤（SU 剤）、Thiazide 系薬物の影響を検討したものである。膵B細胞からのインスリン分泌を促進するS U 剤がC A 遊離に対しては阻害的に作用することを示し、この成績は両分泌細胞に於ける分泌過程の解明にとり興味深い知見であるとともにS U 剤の血糖降下作用の機序の一部として関与する可能性を示した。

また、Thiazide系薬物がC A遊離を阻害することを初めて指摘し、これがThiazide系薬物の降圧作用の機序の一つである可能性を示唆した。

臨床的に頻用される薬物の作用を基礎レベルに於いて再検討し、それらの薬物の作用機序の一端を明らかにした点で価値ある論文である。