The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32011
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

【55】

氏名・(本籍)	和田明彦（わだ あきひこ）
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剤がどの様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遊離に対してどの様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$^{45}Ca^{2+}$ influxに対するtolbutamideの影響

ウシ副腎を$^{45}Ca^{2+}$（11.3μCi/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$^{45}Ca^{2+}$の radioactivity を liquid scintillation counterで測定した。

〔成　　績〕

① 対照実験に於て，carbamylcholie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±220μg，1162±161μg，821±263μg（mean±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±162μg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±232μg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±76μgであった。

3）glibenclamide 0.10mM存在下では著しく阻害され358±35μg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±220μg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±23μg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±51μg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±94μg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±119μgであった。

③ carbamylcholine刺激により髄質細胞への$^{45}Ca^{2+}$ 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ＣＡ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（ＣＡ）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ＳＵ剤がＣＡ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ＳＵ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ＣＡ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。