



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 平滑筋のアセチルコリンおよびノルアドレナリンに対する長期的脱感作機序について                                                                                                                                                                                                                               |
| Author(s)    | 竹安, 邦夫                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1981, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33168">https://hdl.handle.net/11094/33168</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</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)    | たけ<br>竹                                    | やす<br>安 | くに<br>邦 | お<br>夫   |
| 学 位 の 種 類   | 医                                          | 学       | 博       | 士        |
| 学 位 記 番 号   | 第                                          | 5       | 4       | 6        |
|             | 8                                          | 号       |         |          |
| 学位授与の日付     | 昭和 56 年 12 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 | 平滑筋のアセチルコリンおよびノルアドレナリンに対する<br>長期的脱感作機序について |         |         |          |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授                                | 吉田      | 博       |          |
|             | (副査)<br>教 授                                | 中川      | 八郎      | 教 授 和田 博 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

生体の器官(細胞)は、神経伝達物質やホルモンによる刺激に対し種々の様式で反応するが、刺激が持続的になるとこの反応性は次第に低下してゆく。この現象は脱感作と呼ばれ、種々の器官(細胞)で報告されているが、その詳細な機序については不明な点が多い。本報告では、アセチルコリン(ACh)およびノルアドレナリン(NA)に対する長期的脱感作の機序について、器官培養した平滑筋を用いて検討を加えた。

### 〔方法ならびに成績〕

#### I. 実験方法

モルモット(250—300g)から無菌的に摘出した精管に一定の負荷(0.3g/筋)をかけ、5%子牛血清を含んだEagle MEM中で、37℃、95%酸素、5%二酸化炭素存在下に培養した。Locke液中で30分洗浄後、AChおよびNAに対する収縮反応を37℃にて等尺性に記録した。

ムスカリン様ACh受容体(mAChR)および $\alpha$ -アドレナリン受容体( $\alpha$ AdR)は、それぞれ、筋ホモジネートへの $^3\text{H}$ -QNBおよび $^3\text{H}$ -WB4101の特異的結合を指標に測定した。Choline Acetyltransferase(CAT)活性はPotterらの方法で、また、Tyrosine Hydroxylase(TH)活性はNagatsuらの方法で測定した。

#### II. 成 績

##### 1. 器官培養した精管のAChおよびNA受容系

精管のACh, NAおよびhigh  $\text{K}^+$ (100mM)に対する収縮性は、3日間の培養中ほぼ一定に保た

れた。この間、mAChRおよび $\alpha$  AdRの量的減少が若干みられたが、3日間の培養でCAT活性およびTH活性が共にほとんど消失することから、培養期間中における支配神経の変性、退化が考えられ、このシナプス前野に存在する受容体の消失が、外見上筋の受容体の量的減少をもたらすものと推定される。

## 2. AChによる脱感作

AChと共に3—24hr培養すると、培養期間に応じてその後のAChに対する最大収縮は低下したが、NAおよびhigh  $K^+$ に対する収縮性には著変はみられなかった。この間、mAChR量のみが特異的に減少したが、 $\alpha$  AdR量には著変はなかった。また、 $^3H$ —QNB結合のKd値やそれに対するAChのIC<sub>50</sub>値にも変化は認められなかった。すなわち、AChにより引おこされるAChに対する、長期的脱感作は、mAChRの量的減少に依存していた。

ACh存在下での培養により一たん減少したmAChR量は、その後、正常MEM中で培養することにより次第に増加したが、この増加は5 mMシクロヘキシミドの存在により完全に抑制された。一方、シクロヘキシミド存在下にAChを作用させると、mAChR量はシクロヘキシミドのみの場合より著明に速く減少した。これらの事実は、AChによるmAChR量の減少がAChによるmAChRの崩壊促進に帰因することを示唆している。

また、AChによるmAChRの量的減少およびその後の増加がコルヒチンにより著しく抑制されたことから、mAChRの崩壊、出現の過程に微小管系が関与している可能性が考えられる。

## 3. NAによる脱感作

NA存在下に3—24hr培養すると、培養期間に応じてその後のACh、NAに対する最大収縮は低下したが、high  $K^+$  (100mM) に対する収縮性には著変がなかった。この間、NAによる $\alpha$  AdR量やmAChR量の減少促進はみられず、 $^3H$ —WB4101結合、 $^3H$ —QNB結合のKd値やそれらに対するNA、AChのIC<sub>50</sub>値にも著変は認められなかった。すなわち、NAによる長期的脱感作はmAChR系にも及ぶが、 $\alpha$  AdRやmAChR自身の量的質的変動を伴わないことが明らかとなった。

NA存在下に培養した場合に生ずるNAに対する収縮性の低下は、シクロヘキシミドやピューロマイシンの共存により抑制された。このことは、NAによる脱感作がある種のタンパク質の合成を介して生じていることを示唆している。C6グリオーマ細胞やBHK細胞のカテコールアミンに対する脱感作、甲状腺細胞のTSHに対する脱感作もシクロヘキシミドにより抑制されるとの報告もあり、これら脱感作機序との類似性が暗示されるが、C6グリオーマ細胞では脱感作時に $\beta$  AdRの量的減少がみられるのに対し、今回用いた精管では $\alpha$  AdRの量的減少は認められなかったこと等著しい差異もみられた。

### 〔総括〕

以上のごとく、モルモット精管には、神経伝達物質に対して少なくとも2種の異ったタイプの長期的脱感作機構が存在することが明らかとなった。まず1つは神経伝達物質受容体自身の“Down Regulation”を有した機構であり、他の1つはそれを有しておらず、おそらくタンパク質合成を通して受容体と反応系との“Coupling”に影響を与える機構であろう。

AChによる脱感作は主として前者により、NAによる脱感作は後者により調節されているものと考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は、器官培養した平滑筋（輸精管）を用いて、神経伝達物質に対する長期的脱感作機序について、収縮反応および伝達物質受容体の量的質的変動を指標に調べたものである。「神経伝達物質に対する長期的脱感作機構には、神経伝達物質受容体自身の“Down Regulation”を有した機構と、それを有しておらず、おそらくタンパク質合成を介して、受容体と反応系（たとえばionophoreなど）との“coupling”に影響を与える機構との少なくとも2種が存在し、アセチルコリンによる脱感作は前者、ノルアドレナリンによる脱感作は後者により生じる」との知見は神経薬理学的に重要な意味を有しており、学位に値するものと考えられる。