



Title	Substance Pの唾液分泌ならびにAmylase分泌作用の機作に関する研究
Author(s)	工藤, 照夫
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33535
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)	工藤 照夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5804 号
学位授与の日付	昭和57年10月6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	Substance Pの唾液分泌ならびに Amylase 分泌作用の機作に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 博 (副査) 教授 和田 博 教授 塩谷弥兵衛

論文内容の要旨

[目的]

Substance P (SPと略す) の唾液分泌ならびに amylase 分泌作用の機作、とくに自律神経系との関連における末梢機序の様態、および中枢機序の可能性を *in vivo* において検討することを目的とした。

[方法]

実験動物は Wistar 系雄性ラットを用いた。動物を urethane にて麻酔し、人工呼吸を施した。SP および薬物は、通常、一側大腿静脈内に挿入したカニューレを介して投与した。SP を脳室内に投与するときは、第3脳室内に挿入し固定したカニューレを介して行なった。唾液の採取は、重量既知の綿球数個をラット口腔内に入れ、SP 投与15分後に綿球を取り出し、速やかに秤量してその重量増加分を唾液分泌量とした。唾液 amylase 活性の測定は、上記の秤量した綿球を試験管内に入れ、脱イオン水で希釈してアミラーゼテストシオノギを用いて行ない、測定された単位容量当たりの amylase 活性に対して唾液分泌量を乗じて総 amylase 活性として表わした。SP の投与は ED₅₀ 値にほぼ相当する量、5 μg/kg, i.v., を30分間隔で 5 回投与した。すなわち、薬物投与前に 2 回、投与後に 3 回である。

これらの SP 投与による唾液分泌量ならびに amylase 分泌活性を薬物の投与前後において比較した。各回、得られた測定値は、Student の t-検定、または Fischer-Behrens 検定により有意差検定を行なった。

[結果および考察]

1) 脳室内投与された SP の作用は、静脈内投与された SP(i. v.) のそれよりも極めて微弱であった。したがって、SP(i. v.) の作用は主として末梢性である。2) SP(i. v.) の唾液分泌作用は、hexamethonium によって影響されなかった。したがって、SP(i. v.) の作用点は自律神経節ではないと考えられた。3) SP(i. v.) の唾液分泌作用は、baclofen, atropine の大量、d-tubocurarine および alcuronium、ならびに phenylephrine により抑制された。Atropine の大量、d-tubocurarine および alcuronium による SP(i. v.) の作用の抑制は、SP の作用点が cholinergic nicotinic receptor 様の性質を有することを示すと考えられた。また、phenylephrine による抑制は、SP の作用点が adrenergic α -receptor を刺激することによって影響を受ける性質を有すると考えられた。

4) SP(i. v.) の amylase 分泌作用は、propranolol によって影響されなかった。このことは、SP(i. v.) の amylase 分泌機作が adrenergic β -receptor を介さないことを示すものと考えられた。

5) しかしながら、SP(i. v.) の amylase 分泌作用は、phenoxybenzamine および phentolamine 前処置により著明に増強された。この phenoxybenzamine による amylase 分泌作用の増強は、propranolol を併用することにより完全に抑制された。このことは、Langer らの云う presynaptic α -receptor を介する noradrenaline の放出の抑制機序が α -blocker によって遮断された結果、noradrenaline の放出が促進し、postsynaptic β -receptor を介する amylase 分泌機作が作動したものと考えられた。このことは、また、SP の作用点と presynaptic α -receptor とが、adrenergic fibers の terminal からの noradrenaline の放出に関して、類似した影響をおよぼしている可能性を示唆するものと考えられた。6) また、SP(i. v.) の amylase 分泌作用は、No. 865-123 前処置により著明に増強された。この結果は、No. 865-123 によって adrenergic fibers の terminal における noradrenaline の取り込みが阻害されたため、noradrenaline の蓄積がおこり、これが postsynaptic β -receptor を介する amylase 分泌機作を作動させたものと考えられた。

7) さらに、SP(i. v.) の amylase 分泌作用は、isoproterenol によって増強され、phenylephrin によって抑制された。前者は isoproterenol が β -receptor を刺激した結果であり、5, 6) において述べた考えを裏づけるものである。また、後者は、SP(i. v.) の amylase 分泌機作が、唾液分泌機作と同様、adrenergic α -receptor を刺激することによって影響を受けやすい作用点を介していることを示唆するものと考えられた。8) また、SP(i. v.) の amylase 分泌作用は baclofen 前処置により著明に増強された。SP の作用点を adrenergic fibers の presynaptic site に仮定し、SP がこの作用点を刺激するとき、noradrenaline の放出を抑制すると想定すれば、baclofen によるこの作用点の遮断は noradrenaline の放出を促すことになる。これが postsynaptic β -receptor を刺激して amylase 分泌の増強をきたしたと考えられる。

[総括]

SP の唾液分泌ならびに amylase 分泌作用の機作について in vivo で検討した。1) SP(i. v.) の上記の作用は、SP が主として末梢に作用した結果であることが明らかとなった。2) この末梢における SP の作用点は、cholinergic nicotinic receptor 様の性質を有する可能性も考えられ、adrenergic α -receptor の刺激あるいは遮断によって影響されることが明らかとなった。3) この

SP の作用点を postsynaptic および adrenergic presynaptic site に仮定することによって、本研究のすべての成績を合理的に説明し得た。すなわち、SP の唾液分泌ならびに amylase 分泌作用は、いずれも postsynaptic site を介しており、後者の作用は、SP が presynaptic site に同時に作用することにより、postsynaptic β -receptor を介する amylase 分泌機作の作動を抑制した状態における SP 個有の amylase 分泌機作であると考えられた。4) 以上のことから、SP (唾液腺における SP-fibers) の作用は、唾液腺を支配する交感神経系と相互に影響をおよぼし合っていると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、substance P の唾液分泌ならびに amylase 分泌作用の機作について、自律神経系との関連における末梢機序の様態、および中枢機序の可能性をラットを用いて *in vivo* で詳細に検討したものである。本論文は、substance P の上記の作用が、末梢性に、かつ、特異的な作用点を介して発現すること、また、自律神経系、とくに、交感神経系と密接な関係を有することを明らかにした。本事実は、新規性に富み、このペプタイドの一般的な薬理作用機序を解明する上で、重要な示唆を与えるものである。