The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	摘出家兎脳底動脈標本におけるCaイオン動態
Author(s)	大橋, 光雄
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33726
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

【11】

氏名・（本籍）	大橋光雄（おおはしみつお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6252 号
学位授与の日付	昭和 58 年 12 月 13 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	**摘出家兎脳底動脈標本におけるCaイオン動態**
論文審査委員	（主査） 教授 岩田平太郎 （副査） 教授 近藤雅臣　教授 鎌田　皎　教授 青沼　繁

論文内容の要旨

（目　的）

筋の収縮弛緩反応が筋細胞内遊離 Ca^{2+} イオンの増減によって調節されている事は広く認められている。この遊離 Ca^{2+} イオンの供給源は細胞膜に存在する Ca channel を経て細胞内へ流入する細胞外 Ca^{2+} および細胞内 store（細胞膜の内側，筋小胞体，ミトコンドリア等）の Ca^{2+} である。平滑筋における Ca channel は voltage sensitive Ca channel と receptor operated Ca channel に分類されており，収縮薬の違いによって何れの Ca channel が開くかが異なるが，それ以上の事は余り知られていない。細胞内 store についても同様である。殊に平滑筋の種類の違いによる Ca channel，Ca store の性質の違いに関する研究は殆んど無い。その大きな原因は平滑筋の場合，心筋や骨格筋と異なり細胞膜と筋小胞体の分離は勿論 Ca channel と Ca store の分画の分離が困難であり細胞下レベルでの研究が進んでいない事にあると思われる。一方，近年一部の Ca 拮抗薬等に脳或いは冠血管に選択性を有するものが出現しているが，この事実は voltage sensitive Ca channel の性質に臓器差のある事を推測させた。更に receptor operated Ca channel や Ca store についても同様に推測される。そこで平滑筋収縮時の Ca^{2+} 供給源はもとより Ca channel，Ca store の性質の臓器差の有無を明らかにし，臓器選択性を有する平滑筋弛緩薬の開発の可能性の理論的根拠を見出す為に本研究に着手した。

（実験方法）

体重2～3 kgの白色雄性家兎を用いた。平滑筋としては Ca 動態の研究が最も遅れている脳血管（脳底動脈ラセン標本）に着目し，大動脈（ラセン標本），結腸紐および気管筋との比較を行なった。方法

としてはマグヌス装置を用い，摘出組織レベルでの薬理学的手法を試みた。栄養液は正常Krebs液（Ca^{2+}：2.5 mM），high K^{+}・Ca^{2+} free Krebs液（K^{+}：122.5 mM），high Ca^{2+} Krebs液（Ca^{2+}：12.5 mM）等を用いた。平滑筋弛緩薬はCa拮抗薬のmethoxyverapamil（D 600）およびdiltiazem，非特異的平滑筋弛緩薬とされているpapaverineおよびAspaminol，血管拡張薬のNa・nitroprusside を用いた。

（結果・考察）

(1) 脳底動脈，大動脈，結腸紐，気管筋における$CaCl_2$および KCl 収縮：High K^{+}・Ca^{2+} free液中の$CaCl_2$収縮に対し D 600，diltiazemは結腸紐と気管筋で，Aspaminolは大動脈，結腸紐，気管筋で，papaverineは結腸紐でその濃度収縮曲線を右側へ平行移動させた。この弛緩薬と組織の組み合せにおいてのみ正常液中のKCl収縮に対する非競合的な抑制作用はhigh Ca^{2+}液中で有意に減弱した。即ち，K^{+}によって活性化されるvoltage sensitive Ca channelにおいてCa^{2+}と競合的と考えられた。その他は非競合的であった。これらの弛緩薬とCa^{2+}の拮抗様式の違いが示す様にvoltage sensitive Ca channelは平滑筋の種類によって性質を異にする事が明らかとなった。

(2) 脳底動脈，大動脈，結腸紐のhistamineおよび脳底動脈，大動脈のserotonin（5－HT），prostaglandin $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）収縮：KClと同様，正常液とhigh Ca^{2+}液中の弛緩薬の抑制作用を比較し，Ca^{2+}との拮抗様式を検討した結果，各々histamine，5－HT，$PGF_{2\alpha}$によって活性化されるCa channelはやはり組織によって異なる事が明らかであった。更に正常液とCa^{2+} free 液中の収縮を比較した結果histamineの場合，脳底動脈，結腸紐では外液 Ca^{2+}，大動脈では細胞内Ca^{2+}に比較的強く依存した収縮である事，5－HT，$PGF_{2\alpha}$ 収縮の場合は脳底動脈では外液Ca^{2+}，大動脈では細胞内Ca^{2+}に比較的強く依存している事がわかった。また弛緩薬の感受性から各収縮薬にsensitiveなCa storeにも脳底動脈に特異的な性質が認められた。

(3) 脳底動脈，大動脈，結腸紐のCa ionophore X 537 A収縮：X 537 A 収縮に対する外液Ca^{2+}除去，外液Ca^{2+}濃度の増加および各弛緩薬の影響について検討した結果，脳底動脈，結腸紐では主として外液Ca^{2+}，大動脈では主として細胞内Ca^{2+}に依存している事，外液Ca^{2+}流入の様式，Ca storeの性質についても3種の平滑筋で差異を認めた。

(4) 脳底動脈，大動脈のnorepinephrine（NE）収縮：脳底動脈のNEの濃度収縮曲線は low dose component（10^{-8}～10^{-5} M・NE）と high dose component（10^{-5}～3×10^{-3} M・NE）より成る二相性の型となったがlow dose componentは外液Ca^{2+}に，high dose componentは細胞内Ca^{2+}に依存した反応である事がわかった。それに対し大動脈のNE収縮は細胞内Ca^{2+}に大きく依存している事がわかった。収縮を起す受容体も大動脈がα_1受容体であるのに対し脳底動脈はα_1，α_2何れの受容体でもなくα_1，α_2以外のsubtypeである事が示唆された。以上，薬理学的手法を用いる事によって平滑筋のCa^{2+}動態を追求した結果，脳底動脈のCa^{2+}供給源，Ca channel，Ca store等に薬理学的な特異性のある事が認められ，収縮機序の面から脳血管に選択性を有する平滑筋弛緩薬の開発を行なうことが可能である事がわかった。

論文の審査結果の要旨

本論文は平滑筋細胞におけるCa^{2+}動態の究明を行ない，平滑筋の種類により差異があることを明らかにし，とくに脳底動脈においてそれが著しいことをみとめたもので，薬学博士の称号を授与するに値するものである。