



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | 興奮性アミノ酸による中枢性cyclic AMP上昇機序に関する研究  |
| Author(s)    | 龍野, 徹  |
| Citation     | 大阪大学, 1985, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/34715">https://hdl.handle.net/11094/34715</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 【3】

|               |                                     |         |          |
|---------------|-------------------------------------|---------|----------|
| 氏名・(本籍)       | たつ<br>龍                             | の<br>野  | とおる<br>徹 |
| 学 位 の 種 類     | 薬                                   | 学       | 博 士      |
| 学 位 記 番 号     | 第                                   | 6 8 4 6 | 号        |
| 学 位 授 与 の 日 付 | 昭 和 60 年 3 月 25 日                   |         |          |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 薬学研究科 應用薬学専攻                        |         |          |
|               | 学位規則第5条第1項該当                        |         |          |
| 学 位 論 文 題 目   | 興奮性アミノ酸による中枢性cyclic AMP上昇機序に関する研究   |         |          |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 岩田平太郎                   |         |          |
|               | (副査)<br>教 授 近藤 雅臣 教 授 鎌田 皎 教 授 青沼 繁 |         |          |

## 論 文 内 容 の 要 旨

ノルエピネフリン (NE) やヒスタミン (Hist) は、それぞれの特異的受容体に結合した後、GTP結合調節タンパク質 (G-タンパク質) を介してアデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化し、脳切片内サイクリックAMP (cAMP) 上昇作用を示すと考えられている。これに対し、興奮性アミノ酸はその著明な脳切片内cAMP上昇作用にもかかわらず、そのcAMP上昇作用の機序はほとんどわかっていない。そこで、興奮性アミノ酸の脳切片内cAMP上昇作用の機序について、すでにその作用機序が明らかとなっているNEまたはHistと比較検討した。

まず、脳切片のcAMP上昇反応に対する高級不飽和脂肪酸 (リノール酸) の影響について検討した。脳切片をリノール酸と前処置すると、NEの反応が著明に増幅された。これは、リノール酸前処置により、膜流動性が上昇し、NEの受容体とACのカップリングが促進した結果であると考えられる。これに対し、興奮性アミノ酸の作用はリノール酸前処置による変化が認められず、この点でNEの作用とは異なることが示された。

また、脱感作現象について検討した結果、HistのcAMP上昇作用においては脱感作現象がみられたが、興奮性アミノ酸の作用では認められなかった。さらに、HistのcAMP上昇作用はフォルスコリン (FK) により増幅されたのに対し、興奮性アミノ酸の作用は逆に抑制された。このように、興奮性アミノ酸の作用は、リノール酸により影響されないこと、脱感作現象が見られないこと、FKにより抑制されることなどの点で、NEやHistの作用と異なることが明らかとなり、興奮性アミノ酸は全く新しい機序を介しACに作用する可能性が考えられる。

次に、興奮性アミノ酸のcAMP上昇作用におけるアデノシン (Ade) の関与について検討した結果、

興奮性アミノ酸の作用は、Adeに依存していることが示された。従来、興奮性アミノ酸は、Adeの遊離を介して作用する可能性が示唆されている。しかしながら、AdeのcAMP上昇作用は、興奮性アミノ酸の作用に比べ、その作用が弱く、最大反応をおこすAdeの作用に、興奮性アミノ酸の一つであるシテインスルフィン酸（CSA）を同時に作用させると、Ade単独の作用以上の作用がみられた。さらに、Adeの作用は、リノール酸処置やFKにより増幅され、この点においても、興奮性アミノ酸の作用と異なっていた。また、テトロドトキシンや $\text{Ca}^{2+}$ 除去により、脱分極による伝達物質の遊離を阻害しても、興奮性アミノ酸のcAMP上昇作用がみられた。これらの結果から、興奮性アミノ酸は、遊離したAdeの作用を介する機序で作用するのではなく、それとは別のAdeに依存した特異的な系に作用すると考えられる。

また、興奮性アミノ酸の中でも、CSAとグルタミン酸（Glu）のcAMP上昇作用を比較すると、いくつかの相違点が認められた。まず、CSAの作用には、HistやAdeと同様に内在性の遊離脂肪酸が関与することが示唆されたが、Gluの作用には、内在性脂肪酸の関与は認められなかった。また、細胞骨格系の関与について検討した結果、脳切片のcAMP生成系にマイクロフィラメントが関与していることが示唆されたが、CSAとGluの作用において、サイトカラシンBの作用に対する感受性の相違がみられた。このような結果から、CSAとGluが別な系に作用している可能性が考えられる。さらに、電気生理学的な興奮性アミノ酸受容体のアゴニスト、アンタゴニストを用いて検討したところ、cAMP上昇に関与する興奮性アミノ酸受容体は单一のものではなく、従来、同一の受容体を介すると考えられていたCSAとGluやアスパラギン酸（Asp）とは異なる受容体に作用する可能性が示された。

CSAにより誘発されるEEG seizureに対して同じ代謝系の代謝物であるタウリン（Tau）が拮抗作用を示すことから、CSAのcAMP增加作用に対するTauの効果について検討した。Tauは、海馬切片において、CSAのcAMP上昇作用に対して最大で約40%の阻害を示したが、同じ興奮性アミノ酸でもGluやAspの作用はTauにより抑制されなかった。また、Tauは、海馬切片においてNE、Hist、AdeのcAMP上昇作用を抑制したが、大脳皮質切片においては、CSA、NE、Hist、Adeの作用に対して何ら作用を示さなかった。電気生理学的な興奮性アミノ酸受容体のアゴニストの作用に対して、Tauは、比較的選択的にカイニン酸（KA）の作用を抑制した。このように、Tauの抑制作用には部位による特異性がみられること、また、CSAの作用はTauによる抑制という点においても、GluやAspと異なった受容体を介することが示唆された。また、KAタイプの受容体がTauの抑制作用に関係していると考えると、CSAの作用はTauにより最大約40%の阻害しか受けないことがから、CSAの作用の一部がKAタイプの受容体を介する可能性が考えられる。また、Tauの抑制作用は、Tauに特異的なものではなく、 $\gamma$ -アミノ酪酸、 $\beta$ -アラニン、グリシンなどの抑制性アミノ酸に共通の作用であること、また、Tauは細胞内に取り込まれて、細胞内で作用する可能性が示された。

以上のように、興奮性アミノ酸のcAMP上昇作用は複雑で種々の系が考えられるが、その機序は一般的なG-タンパク質を介してACを活性化する系とは異なるものであることが判明した。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は脳内に存在する各種興奮性アミノ酸のcyclic AMP濃度の上昇作用機序に関し、それが一般的なGタンパク質を介してadenylate cyclaseを活性化する系とは異なるものであることを明らかにしたもので、薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。