



Title	オカダ酸の平滑筋収縮作用
Author(s)	北野, 英基
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35705">https://hdl.handle.net/11094/35705</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

氏名・(本籍)	北野英基
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7817 号
学位授与の日付	昭和 62 年 7 月 9 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	オカダ酸の平滑筋収縮作用
論文審査委員	(主査) 教授 和田 博 (副査) 教授 吉田 博 教授 中馬 一郎

## 論文内容の要旨

## [目的]

最近、各種海産物毒のもつ薬理学的作用が注目をあつめてきている。現在1000種以上の海洋生物が有毒であると報告されている。しかし、その科学構造及び薬理学的作用のあきらかになった海洋由来の有毒物質は非常に少ない。海綿は現在約5,000種が知られており、日本の太平洋岸及び米国フロリダ・キイのカリブ海沿岸に主にみられるクロイソカイメン (HALICHONDRIA OKADAI) から1981年にオカダ酸 (OA) が分離精製された。

OAは細胞毒のある結晶化合物で、その致死量 (LD<sub>50</sub>) は mice で  $192 \mu\text{g} / \text{kg}$  (ip) である。OAは非含窒素のモノカルボン酸であり、1981年化学構造が決定された。著者はOAの平滑筋収縮のメカニズムを明らかにするためにヒト臍帯動脈 (HUA), ウサギ大動脈, モルモット大腸紐を用いてその薬理学的特性の検討を行った。

## [方法ならびに成績]

OAはHUA, ウサギ大動脈, モルモット大腸紐, などの平滑筋を持続的に収縮させた。この作用は各種の受容体阻害剤 (フェントラミン, ジフェンヒドラミン, メチルセルジド) によっても、イオンチャネルブロッカー (テトロドトキシン,  $\text{Ca}^{++}$ 拮抗薬) によっても、さらにメンブレンスタビライザー (プロカイン), プロスタグランジンの合成阻害剤 (インドメサシン),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase 阻害剤 (ウアバイン) によっても全く影響を受けなかった。

OAによるHUAの収縮は  $\text{Ca}^{++}$ を含まない反応液においても持続的に引きおこされた。この事実は OAは細胞内の  $\text{Ca}^{++}$ を遊離させる可能性を示唆する。そこで、細胞内ミクロゾームの  $\text{Ca}^{++}$ をも個渴さ

せるため、EGTA及びLa<sup>+++</sup>を含む無Ca<sup>++</sup>反応液で、HUAを処理し、セロトニンで収縮が起こらない条件下でOAによる収縮を試みたところ依然として収縮は認められた。

ミクロゾーム以外に細胞内Ca<sup>++</sup>貯蔵部位としてミトコンドリアがある。CCCPなどにより脱共役をおこすことにより、ミトコンドリア内のCa<sup>++</sup>が遊離されることが知られている。OAは事実弱い脱共役作用を有することがわかったが、Ca<sup>++</sup>遊離をおこさせない程度のものであった。これらの結果よりOAはミクロゾーム、ミトコンドリア以外の細胞内貯蔵Ca<sup>++</sup>の遊離あるいは平滑筋収縮蛋白系への直接作用の可能性が考えられた。また、ニトロプルシド処理により、OAの血管平滑筋の最大収縮までの時間が非常に延長した。このことはOAの収縮作用とニトロプルシドが何らかのかかわりをもつことを示唆した。

#### [総括]

黒海綿の一種であるHALICHONDRIA OKADAIから抽出されたOAはHUA、ウサギ大動脈及びモルモット大腸紐に対して持続性の収縮作用を示した。

OAによる持続性の収縮作用について特異的な部位は見出せなかった。すなわち、イオンチャンネル（電位依存性ナトリウムチャンネル、電位依存性カルシウムチャンネル）や、各種受容体（ $\alpha_1$ アドレナリン受容体、5-HT<sub>2</sub>セロトニン受容体、H<sub>1</sub>ヒスタミン受容体）を介するものではないことがそれぞれの阻害薬を用いる実験により明かとなった。OAの作用がプロスタグラジンを介するものでもないことが、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>ATPaseに対する作用によるものでもないことがあきらかとなった。

即ち、OAによるHUAの収縮は細胞外及びミクロゾームのCa<sup>++</sup>の関与によるものではなく、更に、ミトコンドリアにおける脱共役作用によるCa<sup>++</sup>遊離によるものでもないことが明かとなった。

以上のことからOAはCa<sup>++</sup>を動員する各ステップに作用する可能性は少なく、直接筋収縮に作用することが予想された。最近、柴田、野々村らの共同実験によりOAが直接ミオシン軽鎖キナーゼ活性化し、ミオシンをリン酸化することが明かとなった。結論としてOAはCa<sup>++</sup>—カルモジュリン複合体と類似の作用を有すると解釈される。

#### 論文の審査結果の要旨

本研究は、クロイソカイメンHalichondria okadaiから抽出されたオカダ酸の平滑筋収縮の作用機作について検討したものである。その作用部位は各種の受容体拮抗薬によても、イオンチャンネル・ブロッカーによても影響をうけず、また、細胞外Ca<sup>++</sup>の存在に依存せず、更に、細胞内小器官よりのCa<sup>++</sup>イオンの放出にも無関係であることを見出し、直接筋収縮蛋白に作用することを示唆した。この研究が基礎になってオカダ酸はCa<sup>++</sup>不在下にミオシン軽鎖キナーゼを直接活性化しCa<sup>++</sup>カルモジュリン複合体類似の作用を有することが明かとなった。この点オカダ酸が平滑筋の収縮機構の解明に、新しい解析手段として有用なことを証明したので、薬理学研究の新しい方向づけをする貴重な研究として、医学博士の学位に値すると評価できる。