



Title	老年痴呆治療薬パントイル・ガンマアミノ酪酸の作用機序：中枢アセチルコリン作働性神経系への作用
Author(s)	中広, 全延
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35878">https://hdl.handle.net/11094/35878</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)	中 広 全 延
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7896 号
学位授与の日付	昭和 62 年 10 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	<b>老年痴呆治療薬パントイル・ガンマアミノ酪酸の作用機序 —中枢アセチルコリン作動性神経系への作用</b>
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 博 (副査) 教授 西村 健 教授 和田 博

### 論文内容の要旨

#### [目的]

パントイル・ガンマアミノ酪酸 (pantoyl-GABA) は現在、日本で老年痴呆治療薬として広く使われているが、その作用機序は不明な点が多い。そこで、アルツハイマー型老年痴呆との関連が示唆されている中枢アセチルコリン作動性神経系への pantoyl-GABA の作用を調べた。

#### [方法ならびに成績]

- 1) まずアニメックス動物運動量測定機を用いてマウスの探索運動を測定した。アセチルコリン (ACh) の拮抗薬であるアトロピン (30mg/kg i.p.) およびスコボラミン (5 mg/kg i.p.) 投与によりマウス運動量は増加したが、pantoyl-GABA (600mg/kg i.p.) はこの増加を抑制した。
- 2) 次にトリチウムで標識されたリガンドを使った受容体結合実験をラット大脳膜成分で行なった。ACh受容体を認識する [<sup>3</sup>H] QNB の結合には pantoyl-GABA は影響がなかったが、GABA受容体を認識する [<sup>3</sup>H] muscimol の結合を pantoyl-GABA は抑制した。
- 3) 最後にラット脳スライスからの ACh放出に対する pantoyl-GABA の作用を調べた。あらかじめ [<sup>3</sup>H] choline を取り込ませたスライスを外液 K<sup>+</sup>濃度を 25mM に上昇させる事により刺激し、その高 K<sup>+</sup> 刺激により増加したトリチウム放射活性を測定した。この増加分がスライスから放出された ACh 量を反映する事が報告されているので、今回もこれを ACh 放出量の指標とした。pantoyl-GABA (1 mM) は GABA (0.3mM) と同様にラットの大脳皮質および海馬のスライスからの高 K<sup>+</sup> 刺激による ACh 放出を増加させた。これらは両者とも GABA のアンタゴニストである bicuculline (0.1mM) により拮抗された。

## [総括]

pantoyl-GABAはACh拮抗薬であるアトロピン、スコボラミンのマウス探索運動増加作用を抑制した事から、ACh拮抗薬と逆方向の作用を持つ事が示された。pantoyl-GABAはラット大脳皮質および海馬スライスからのACh放出を増加させたから、ACh作動性神経からACh放出を増加させる事が、上記のACh拮抗薬と逆方向の効果をもたらしていると考えられる。

pantoyl-GABAがGABA受容体を認識する [<sup>3</sup>H] muscimolの結合を抑制した事から、pantoyl-GABAはGABA受容体に結合しうる事がわかった。また、pantoyl-GABAと同様にGABAもACh放出を増加させ、これらの作用はGABA拮抗薬であるbicucullineで抑制されたことから pantoyl-GABAの作用はGABA受容体を介するものである事が想像される。

アルツハイマー型老年痴呆では、中枢ACh作動性神経の機能低下が示唆されている。pantoyl-GABAはラット脳スライスからのACh放出を促進させ、マウスの行動実験からも中枢ACh作動性神経の機能を増強させている事が推測される。よって、老年痴呆治療薬である pantoyl-GABAは中枢ACh作動性神経の作用を促進する事によりその薬理効果を発現していると考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

アルツハイマー型老年痴呆は中枢アセチルコリン作動性神経の機能低下が報告されているが、本研究はこの点に着目し、老年痴呆治療薬であるパントイル・ガンマアミノ酪酸の作用機序について検討したものである。その結果、この薬物がアセチルコリン作動性神経の機能を賦活する働きのある事が示され、これが今まで不明であったこの薬物の作用機序の一つである可能性が示唆された。