

氏名	中 谷 靖 二 なか や しょう じ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 176 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	<b>The effect of adrenaline and physostigmine on the heart phosphorylase activity of the rat</b> (ラット心筋 phosphorylase 活性におよぼす Adrenaline および Physostigmine の影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 島 本 暉 朗 教 授 山 田 肇 教 授 早 石 修

### 論 文 内 容 の 要 旨

京都大学医学部薬理学教室において、現在までウサギ心筋の自動能と内因性 catecholamine 量との関係について一連の研究が行なわれてきた。一方、Sutherland 一派の研究により catecholamine の薬理作用の一端は cyclic 3', 5'-AMP を介する active Phosphorylase の賦活により発現するものであることが明らかになり、さらに Haugaard たちによって、外来性に投与した catecholamine の心臓に対する positive inotropic action は cyclic 3', 5'-AMP 生成の促進、従って Phosphorylase b→a の転換に伴う glycogenolysis と密接な関係のあることが主張されるに至った。

内因性 catecholamine の増減と Phosphorylase 活性の相関を追求するに当り、まず生体の自律神経機能に影響を与えと思われる種々の条件下において openchest rat の heart Phosphorylase activity を測定した。その結果を要約すると次のとおりである。すなわち、1) 心臓の摘出方法の異なるに従って Phosphorylase 活性がやや異なる。2) 季節によって Phosphorylase 活性が変動する。3) ふつう Adrenaline (Ad) 投与時の心筋収縮増強効果と Phosphorylase 活性とは平行するが、低体温下では必ずしもこの平行関係が認められない。4) 10 μg/kg Ad 静注動物におけるよりも 1 μg/kg Ad 投与動物において Phosphorylase 活性増加が著しい。そして両群ともに、positive inotropic action のほぼ回復する静注 5<sup>m</sup> 後の時期にも、なお Phosphorylase 活性の値は control よりも大である。しかし、atropinized and vagotomized rat においては 10 μg/kg Ad は、無処置ラットの 1 μg/kg 又は 10 μg/kg Ad よりも著しい Phosphorylase 活性の増加を来し、しかも 2<sup>h</sup> 後にもなお control よりも大なる値を示す。

10 μg/kg の Ad によっては反射性に多量の acetylcholine (ACh) が遊離する可能性が大である。一方、Vincent と Ellis および Murad たちによると ACh は cyclic 3', 5'-AMP の生成および Ad の glycogenolytic action を抑制し、これらの作用が atropine によって拮抗されるという。従って、Ad 10 μg/kg 静注時には内因性に遊離した ACh の Phosphorylase 活性抑制作用により、1 μg/kg 静注時よりも Phosphorylase 活性上昇が軽度になると思われる。すなわち、neurohumoral transmitter とし

て ACh が心臓の生理的活動を調節するのはもちろんであるが、心臓の carbohydrate metabolism に対しても ACh は重要な関連性を有する様である。すなわち、in vitro では Ad が心臓 Phosphorylase 活性に対する影響を介して収縮力増大をきたすとしても、in situ では Ad の Phosphorylase 活性に対する作用の発現には ACh を含めて種々の因子の影響することが考えられ、必ずしも Ad の Phosphorylase 活性と心筋収縮力の増大とは平行しない可能性が提示された。

従って、さらに内因性 ACh の Heart Phosphorylase 活性に及ぼす影響を検討しようと企て、中枢性影響を除去する目的で spinal rat を使用して anti-cholinesterase agents の作用を検討した。1) 四級アンモニウムである prostigmine 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  は心臓 Phosphorylase の明らかな低下を示したが、三級アミンである Physostigmine (Phy) 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  および 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  は心臓 Phosphorylase 活性の有意な上昇を示した。また、Vagal stimulation は ECG 上に明らかな negative chronotropic response を示すにも拘らず、同活性上昇を示した。2) Phy による Phosphorylase 活性上昇は、atropine 前処置により阻止されず、又 Phy と Ad の同時投与では予期に反して活性低下を示した。3) Phy の活性上昇は hexamethonium および 1 mg/kg reserpine 前処置でも阻止されず、5 mg/kg reserpine 前処置後にはじめて阻止された。

すなわち、四級アンモニウム抗 cholinesterase 剤は、恐らく内因性 ACh を介して Phosphorylase 活性低下を招くのに対し、三級アミン抗 cholinesterase 剤は逆に上昇をきたした。しかもこの Phosphorylase 活性上昇は内因性に遊離する catecholamine の作用を介すると解釈できるが、少量の Phy によるこのような作用は従来の自律神経薬理の立場では理解し難い点である。

以上要約すると、Phosphorylase 活性と Ad その他の薬理作用との関係は、生体位においては、種々の反射性調節機構により著しい影響をうけ、摘出標本におけるような一義的な因果関係では必ずしも律し得ないことおよび、Phy の酵素活性亢進作用を肯定するならば、Ad の同様の作用も直に薬理作用の発現機転と関連を肯定し得ないものがある。

## 論文審査の結果の要旨

心臓 phosphorylase 活性が心筋収縮亢進と関連して増強するという主張は catecholamine の心臓作用の説明にも適用されている。Suthesland らは Catecholamine の 3',5'-AMP を介する phosphorylase 活性賦活がその心筋作用の本質であると考えた。しかし、一般に In vitro における薬物の酵素活性作用はただちに In vivo における薬物作用と関連せしめがたいことから、中谷はまず種々の条件下においてラット心臓を剔出して phosphorylase 活性を測定した。

この酵素活性は個体心臓剔出方法および季節によっていちじるしくことなることを見出して動物飼育をふくめて実験条件の均一化の重要性をといた。

Adrenaline の心筋 phosphorylase 活性亢進は必ずしも用量に関連しないことから、この作用に麻酔および心臓調節反射の介入を考え、後者の点を明らかにするため physostigmine および neostigmine の酵素活性作用を検討した。

neostigmine は酵素活性を低下するに反し、physostigmine および迷走神経刺激はこれを増強した。

physostigmine 作用は atropine によって遮断されず、また physostigmine と Adrenaline との併用は酵素活性を低下した。これらの成績からいまだちに心臓 phosphorylase 活性亢進と Catecholamine をふくめて薬物の心筋作用とを関連せしめ得ないが、本論文は薬物の心臓作用を酵素活性よりみることに対する有意義な薬理学的批判とがいすべきである。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。