

氏名	堀 清 記 ほり せい き
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第 322 号
学位授与の日付	昭和 43 年 1 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	SUBSTANCE P AND ITS SATELLITE POLYPEPTIDES IN THE NERVOUS TISSUES (神経組織中の P 物質とその関連ポリペプチドに関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 井上 章 教授 早石 修 教授 荒木辰之助

論 文 内 容 の 要 旨

Euler-Gaddum により見出された P 物質 (SP) の神経組織中での存在は、神経系の機能に関係あるものとして注目されてきたが、近年 Zetler によりその粗標品中に少なくとも 2 種類の SP と異なる活性ペプチド (Fa および Fc) が含まれていることが明らかにされた。そこで本論文ではこの関連ペプチドを考慮しつつ神経組織中の SP について再検討を行ない、特に Fa ペプチドについて調べた。

SP の抽出は Euler の方法により、Fa, Fc および SP 分画の分離は Zetler の方法に従い、定量は bioassay によった。得られた結果を要約すると

1) 脊椎動物の脳組織中には SP のみならず Fa および Fc 成分も存在する。その含有量は動物種により著しく異なるが (例えば両棲類では哺乳類の約 10 倍)、SP : Fa : Fc の比率は、調べた種類の範囲では少なくとも著明な種属差を示さないで、約 1 : 0.3 ~ 0.5 : 0.1 ~ 0.2 の程度であった。また三者とも顆粒分画、殊にミクロゾーム分画に存在する。

2) グリア等の混入のおそれの少ない牛の末梢神経の搾出液においても、SP および関連ペプチドは顆粒分画に見出され、これらの活性物質は低滲透圧、加熱、酸添加等の処理によって顆粒から遊離される。従って神経顆粒中に存在するものと考えられる。

3) 末梢神経の搾出液から分離した神経顆粒中の Fa 活性は、その生物学的作用のみならず、濾紙クロマトおよび濾紙電気泳動的にもブラヂキニンと同様の挙動を示した。唯食用蛙の脳組織よりの Fa 成分には、電気泳動的に異なる成分の存在が認められた。

4) Rocha e Sylva のブラヂキニン抽出法に従って粗 Fa の精製を試み、単位重量当りの活性を約 50 倍あげることができた。この標品の生物学的活性およびその電気泳動的挙動は粗 Fa および合成ブラヂキニンにはほぼ一致するが、500 unit/mg にまで精製した SP とは一致しない。従って Fa ペプチドと称せられるものはキニン様物質と考えられる。

5) 神経顆粒を CCl_4 、トリプシン、プラスミン、カリクレイン等で処理すると、Fa 活性が増加する。

従ってキニノーゲンに相当する物質が顆粒中に存在するものと考えられる。

6) 家兎脳と血漿より調製したキニノーゲンを用い、脳ミクロゾーム中にキニン遊離酵素活性があること、その活性はカリクレイノーゲン様の酵素によるものであることを明らかにした。

7) 家兎脳についていわゆるキニナーゼ活性がその顆粒分画および上清分画にあることを認めた。

8) クロロホルム-メタノール (2:1) で脳組織を抽出するとき、主として Fa のみが抽出され、その Fa も溶剤を水にてくりかえし洗うときには、容易に水相に移る。この際 SP および Fc は残渣に見出される。従って脳組織中で SP は lipid と結合して存在しており、その結合いかんで関連ペプチド Fa, Fc 等が分かれるとする Lembeck の見解は必ずしも妥当と思われない。

論文審査の結果の要旨

中枢神経組織中に見いだされる生物活性ペプチド、P 物質は、その特異な脳内分布、抗痙攣および鎮静作用等から神経機能に関係あるものとして注目されてきたが、じゅうらい用いられた SP 標品は粗標品であって、その精製が進むにしたがって向神経作用が失われるために、粗標品中のいわゆる satellite peptides がこれらの作用に関係があると予想されながら現在に至るまでその詳細な研究がおこなわれていない。

申請者は、Zetler の satellite polypeptides, Fa および Fc の中、特に Fa を主として調べ、Fa が神経顆粒中に存在すること、これを約50倍に精製した標品について、生物学的活性および電気泳動的にブラヂキニンにはほぼ一致すること、キニン生成活性を有する酵素で処理することにより神経顆粒中の Fa 活性が増加し、したがって顆粒中にキニノーゲンに相当する物質が存在することなどを明らかにした。さらに脳組織の顆粒分画にキニン生成およびキニン分解活性が存在することも明らかにされた。

以上の研究は、単に SP の satellite peptides の一つをキニン様物質として明らかにしたのみでなく、じゅうらい想定されていた neurokinin に関して新しい知見を提供するものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。