

氏名	久保孝夫
	くぼ たか お
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第85号
学位授与の日付	昭和46年9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	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	交感神経終末からの Noradrenaline 遊離機序に関する薬理学的研究
	(主査)
論文調査委員	教授 高木博司 教授 富田謙吉 教授 山科郁男

論文内容の要旨

自律神経系は交感神経系および副交感神経系に大別され、各種生体機能を調節する役割を果たしている。自律神経系とくに交感神経系異常は高血圧、末梢循環障害をはじめ各種自律神経失調症の原因となる。現在までに交感神経系の解剖および生理学的問題、さらに化学伝達物質である Noradrenaline (NA) の合成、貯蔵、神経終末からの遊離、分解などについてはかなりの知見が集積されているが、心臓に分布する交感神経終末からの NA 遊離機序ならびにそれに及ぼす薬物の作用機序の詳細についてはなお不明な点が少ない。そこで高血圧治療剤として使用されている Reserpine, Guanethidine をはじめその他の二、三の薬物を使って交感神経系においてこれらの問題点について薬理学的立場から検討を加えた。

1. 交感神経刺激による摘出ウサギ心臓からの NA 遊離におよぼす二、三の薬物の影響

ウサギ心臓を交感神経をつけたまま摘出し Langendorff 法に従って Krebs 液で灌流(流速: 10~15 ml/min)し、交感神経を電気刺激(3.5 msec, 30cps, supramaximal voltage の条件で30秒間隔で30秒刺激を6回反復)することによって流出液に遊離されてくる NA を Anton と Sayre の方法に従って分離定量した。まず NA 遊離におよぼす二、三の薬物および諸種イオンの影響を調べることにより心臓支配の交感神経の性質を検討した。

Krebs 液中の Ca^{+} 量を増加すると NA 遊離量の増加が認められたが Mg^{+} 量を増加しても遊離量の減少が認められなかった。このことにより心臓支配交感神経においても Ca^{+} 依存性が認められたが、副腎、脾臓等で一般に認められている Mg^{+} と Ca^{+} との拮抗関係は認められなかった。したがって支配臓器によって、交感神経からの NA 遊離機序に差があることが示唆された。

神経節遮断剤である Hexamethonium 投与では交感神経終末からの NA 遊離量が約50%にまで抑制され、このとき冠血管の収縮反応がほぼ完全に抑制された。この事実から心臓内にも交感神経の神経節様の機能をもつ組織が存在する可能性が示唆された。

2. 摘出ウサギ心臓標本における Reserpine の急性交感神経伝達遮断作用

高血圧治療剤である Reserpine の急性効果についてはほとんど検討されていない。そこで NA 遊離におよぼす急性効果について検討した。

Reserpine は低濃度で交感神経の電気刺激による心臓収縮反応および NA 遊離を有意に抑制するのが認められた。また Nicotine 刺激による NA 遊離に対しても Reserpine は有意に抑制するのが認められた。これらのことから Reserpine は急性期にも伝達遮断効果を有することが見出されたので次にその作用機序について検討した。

低濃度の KCl 刺激による NA 遊離に対しては Reserpine は著明な抑制効果を示したが、高濃度の KCl 刺激の場合には Reserpine の抑制効果はほとんど認められなかった。この事実は交感神経の K^+ による脱分極と Reserpine 作用との間に拮抗関係があることを示唆する。

また電気刺激および Nicotine 刺激の反応に対する Reserpine の抑制効果は栄養液中の Na^+ 量を増加することにより回復するのが認められた。

これらの事実から Reserpine の急性伝達遮断効果は Reserpine による神経細胞膜に対する膜安定化作用に由来するものと推論した。

3. Guanethidine による交感神経伝達遮断の作用機序

降圧剤である Guanethidine および Bretylium は交感神経終末に作用して伝達遮断することから、その作用機序を追求することは逆に交感神経終末からの遊離機構の解明の糸口ともなると考えられ、事実現在までに Guanethidine の伝達遮断機序について諸説が提出されているが、実験的証明はほとんどなされていない。そこで Guanethidine の作用機序を追求した。

Guanethidine は電気刺激、Nicotine 刺激、および KCl 刺激による NA 遊離効果をほぼ完全に抑制するのが認められた。

電気刺激および Nicotine 刺激の反応に対する Guanethidine の抑制効果は栄養液中の Na^+ 量を増加することによりいちじるしく増強され、逆に Na^+ 量を減少することにより抑制効果の消失が認められた。

Nicotine 刺激の反応に対する Guanethidine の抑制効果は栄養液中の K^+ 量増減によって影響をうけなかった。

これらの事実から Guanethidine の伝達遮断効果は主として Guanethidine の神経終末の Na^+ 透過性の亢進にもとずくと推論した。

以上述べたように著者は交感神経終末からの NA 遊離におよぼす 2, 3 薬物の作用機序について新発見を見出した。すなわち Reserpine の急性伝達遮断効果を見出すとともにその作用機序を明らかにした。さらに従来から異論のあった Guanethidine の作用機序を神経終末の Na^+ イオン透過性変化の面から解明した。また今回の知見から細胞外 Na^+ 濃度が高まっている場合には Guanethidine の交感神経からの NA 遊離抑制効果が強く現われることが明らかとなり、体内 Na^+ イオン量の増加している高血圧患者に対しては Guanethidine が極めて合理的な降圧剤であることが実験的に裏づけられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は心筋および冠血管を支配している交感神経終末からの Noradrenaline (NA) 遊離に及ぼす諸

種薬物の影響について追求し、神経終末からの NA 遊離機序を薬理学的立場から検討したものである。

著者はウサギの心臓を交感神経のついたまま摘出し、Langendorff 法で灌流しながら、交感神経の電気刺激、nicotine 刺激、KCl 刺激などによって灌流液中に遊離される NA 量を蛍光分光光度計によって定量し、諸種薬物の影響を検討した。その結果、著者は神経節遮断剤である hexamethonium (C6) が、交感神経の電気刺激による NA 遊離と冠血管収縮反応を著しく減少させる事実を見出し、これらの知見および他の研究者の組織化学的知見にもとずいて心臓内に交感神経節様の機能をもつ組織の存在する可能性を示唆した。

さらに高血圧症治療剤として広く使用されている reserpine の交感神経系に対する効果について検討し、従来遅効性とされていた reserpine にも、急性効果があることを見出し、この効果が電気刺激のみならず、KCl 刺激および nicotine 刺激による NA 遊離を抑制する事実から、reserpine の急性効果は神経終末の膜安定化作用にもとづくものと推論した。

同様に血圧下降剤として用いられている guanethidine の作用についても同じ標本を用いて検討を加え、guanethidine の交感神経終末からの NA 遊離抑制効果は灌流液中の Na イオン量を増加すると増強され、逆に Na イオンを減少すると消失することを見出した。これらの知見から guanethidine は神経終末の Na イオンの透過性を変化することによって NA 遊離抑制効果を発現するとの推論に達した。

以上の知見は交感神経終末に作用する薬物の作用機序について、有意義な新知見を加えたものである。よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。