

氏名	梅津浩平 うめづこうへい
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第238号
学位授与の日付	昭和55年9月24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	中枢における諸ドパミン神経系の代謝に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 富田謙吉 教授 高木博司 教授 山科郁男

論文内容の要旨

中枢ドパミン (DA) の大部分は DA 神経に含まれているが、これら DA 含有神経の起始核のほとんどは中脳腹側に、一部は間脳に存在している。現在これらの DA ニューロンの走行支配領域が調べられ4つの DA ニューロン系が報告されている。著者はこれらの中枢 DA 神経の各部位における DA の代謝、合成に関する差を調べる目的で、DA 神経の活動に応じて増加減少する DA turnover の指標として最近注目されている DOPAC の意味を中枢の各 DA ニューロン系において比較検討した。次に DA 神経における DA の合成のコントロールに presynaptic receptor の関与している事を嗅結節において証明しその作用の差を線条体のそれと比較検討した。

得られた知見を要約すると次の様にまとめられる。

1. ラット中枢の DA 神経において DOPAC の微量定量を行うために radio microenzymatic assay を確立したが、この方法によって 50 ng まで DOPAC の定量が可能であり、ラット中枢の DA ニューロンの DOPAC はすべて定量可能であった。この方法は前処理の必要のない事から、簡単な操作で大量のサンプルを処理出来る便利な方法と言える。
2. ラット中枢神経において DOPAC は線条体、嗅結節のみでなく視床下部においても、神経活動に応じる DA turnover の指標となる事が分ったが、嗅結節、視床下部では線条体と異なり、probenecid sensitive 酸輸送系によって主として DOPAC は代謝されている事が分った。
3. 正中隆起において DOPAC 含量は他の DA 神経に比較して非常に低かったが、DOPAC は DA turnover の指標にならない事が明らかにされた。この理由として MAO, COMT 活性がその原因でなく、又 probenecid sensitive 酸輸送系も主因ではなかった。その他検討の結果、正中隆起においては、DA reuptake 能が著しく弱い事が明らかになりこのため神経活動の促進により神経終末より release された DA が十分に reuptake されないために DA→DOPAC の変化が十分に生じていない事が主因である事が分った。
4. 脳下垂体後葉に DA 神経の存在する事は組織学的に証明されていたが、今回生化学手法を用いて、

DA 神経の存在を明確にした。脳下垂体後葉は MAO, COMT の活性が高く, GAD, CAT の活性は低く, NA 含量も低かった。DA turnover は DA agonist, DA antagonist に応じて他の DA 神経と同様に減少増加を示した。しかしながら他の DA 神経において定常状態の DA 濃度が安定しているのに対して脳下垂体後葉の DA 神経では, turnover の促進下にて比較的簡単に DA 濃度が減少し TH による DA 合成能が DA の代謝に充分応じきれていない様に思われた。

5. 嗅結節は presynaptic receptor によってその DA 合成が調節を受けている事が分った。in vitro においては嗅結節の脱分極条件下において促進された DA 合成は, DA, NA によって阻害を受けるが DA による阻害は DA の reuptake 後神経終末内の TH に直接作用する結果だけではなく, presynaptic receptor を介する DA 合成阻害の作用も併せ持っている事が明らかになった。即ち benztropine のみでは DA による DA 合成阻害は部分的に抑制されるのみであるが, benztropine と DA antagonist を共に使用すると, 完全に DA 合成阻害に拮抗する結果が得られた。NA による DA 合成阻害は uptake 阻害剤で完全に抑制された。
6. 従来あまり考察されていない apomorphine の作用の解析を行った結果, apomorphine による嗅結節の DA 合成阻害のメカニズムは次の 2 要素より成立している事が明確にされた。即ち従来述べられて来た presynaptic receptor を介する阻害と apomorphine が神経終末に uptake された後に TH に直接作用する阻害とである。

これらの研究結果は中枢ドパミン神経の働きに関して様々な研究を進める上で有益な基礎的知見となりうるものであると考えられる。

略号は次の通り

- DA : Dopamine
- DOPAC : Dihydroxy phenyl acetic acid
- COMT : Catechol-O-methyl transferase
- MAO : Mono amine oxidase
- TH : Tyrosine hydroxylase
- CAT : Choline acetyl transferase
- GAD : Glutamate decarboxylase
- NA : Noradrenaline

論文審査の結果の要旨

ドパミン (DA) を生成, 含有しこれを伝達物質とする中枢の諸 DA 神経については, 黒質-線条体以外には生成学的手段による神経の性質の詳細な研究は未だ少ない。著者は今回, 神経興奮に基づく DA turnover の指標として 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) を選び, 中枢諸 DA 神経におけるその濃度変化を種々の条件下に比較検討して次の成果を得た。まず, 従来の DA 代謝測定法の欠点を除くため, DOPAC 含有試料を [³H]S-adenosylmethionine と共にラット肝臓より部分精製した catechol-O-methyltransferase (COMT) と反応させて [³H]homovanillic acid (HVA) に転換, これを抽出, 分離して放

射活性をはかる微量法を確立した。この DOPAC 定量法と従来の DA 定量法を併用して、①中枢諸 DA 神経のうち隆起-濾斗系の正中隆起のみが、他の部位に比して [DOPAC]/[DA] 比が著しく低く、② DA antagonist である抗精神病薬の投与16後時間で DA turnover は上昇するものの DOPAC 濃度には変化がなく、③ estradiol 反復投与による正中隆起の DA turnover の促進や reserpine 投与による DA 遊離促進によっても DOPAC 濃度は上昇しないことを認めた。そこで正中隆起におけるこのような DOPAC 挙動の異常の原因を検討し、①他の DA 諸神経部位と比較して正中隆起の monoamine oxidase (DA→DOPAC 転換に関与) 活性は特に低くはなく、また COMT による DOPAC→HVA 転換も特に速いとはいえないが、②正中隆起の DA reuptake 能は他の部位の約 1/4 と著しく低いことが判明し、これが神経興奮時にも DOPAC 濃度の上昇しない原因と思われた。著者はまた下垂体後葉において生化学的に DA 神経の存在を証明し、更に視床下部、嗅結節の DA 神経の DOPAC 排泄が線条体に比して強く probenecid sensitive な酸輸送系に依存していることも証明した。

次に嗅結節の組織切片を用いる in vitro の系で [³H]Tyr よりの DA 合成調節機構を検討し、高 [K⁺] による脱分極下、DA による catecholamine (CA) 合成阻害は、DA の神経終末への reuptake 阻害剤のみでは部分的にしか抑制されないが、これに DA antagonist を同時添加すれば完全に抑制されることを認めた。従って DA の CA 合成阻害は tyrosine hydroxylase (TH) への直接効果と presynaptic receptor を介する作用との少なくとも 2 要因からなるものと推定した。一方 apomorphine の CA 合成阻害も、DA antagonist では部分的にしか拮抗されず、DA 神経のない海馬の CA 合成をも阻害すること、DA、NA の reuptake 阻害剤は無効なことより、同じく presynaptic receptor を介する阻害と TH への直接作用によるものと推定した。

以上の成果は、DA 諸神経の複雑な性質の一端を生化学的手段で比較解明したもので、今後の研究に資するところ大である。

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定する。