

|         |                                                                                                                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名     | 谷 口 隆 之<br>たに ぐち たか し                                                                                                                                                      |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                                                                                                                                                    |
| 学位記番号   | 医 博 第 484 号                                                                                                                                                                |
| 学位授与の日付 | 昭 和 52 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>Possible involvement of cyclic nucleotides in the genesis of catecholamine-induced tachycardia in isolated rabbit sinoatrial node</b><br>(心臓律動の発現および調節における環状ヌクレオチド系の役割) |
| 論文調査委員  | (主 査)<br>教 授 沼 正 作    教 授 河 合 忠 一    教 授 藤 原 元 始                                                                                                                           |

### 論 文 内 容 の 要 旨

cyclic AMP (cyclic adenosine 3';5'-monophosphate) は生体内において、第二の情報伝達物質として多岐にわたる働きをもつことが明らかにされ、カテコールアミンの心収縮力増大作用にも密接に関与すると報告されている。しかし、心律動数増加と cyclic AMP の関係については明らかでない。本論文は、ウサギ心臓の律動発現および調節に cyclic AMP が関与するかどうかを研究したもので、2篇から成っている。

第1篇では、栄養液中にカテコールアミンを適用した場合に生じる心律動数増加と、洞房結節部 cyclic AMP 量との間に一定の関係があるかどうかを検討したものである。標本としては、ウサギ摘出洞房結節部を用いた。実験結果は以下のようである。〔1〕心臓を7部位(洞房結節部、右心房、左心房、右心室、左心室、中隔、乳頭筋)に分割し、cyclic AMP 量を測定した結果、洞房結節部が最も高い値を示した。〔2〕洞房結節部標本に、norepinephrine (NE) を適用すると、用量に応じて、cyclic AMP は増加した。 $10^{-5}$ M NE 適用1分後に、cyclic AMP 量は有意に増加し、5分後には、ほぼ元の値に回復した。一方、心律動数は5分後にも増加したままであった。〔3〕 $\beta$  受容体遮断薬である propranolol  $10^{-6}$  M前処置下には、これらの NE 作用が阻止された。〔4〕isoproterenol 適用時にも、NE と同様に用量に応じて心律動数が増加し、それと平行して cyclic AMP 量も増加したが、強さは NE よりも大であった。〔5〕 $\alpha$  受容体刺激薬である phenylephrine  $10^{-5}$  M を適用時には心律動数の有意な増加は認められず、cyclic AMP 量も増加しなかった。〔6〕NE 適用は、1分後に adenylate cyclase 活性を上昇し、10分後にはほぼプラトーに達し、その程度は用量に依存した。 $NE 10^{-4}$  M、または isoproterenol  $10^{-6}$  M を適用すると、5分後に adenylate cyclase 活性は約2倍に増加したが、propranolol  $10^{-6}$  M 前処置により、増加は阻止された。〔7〕洞房結節部ホモジネートによる cyclic AMP 分解活性は、NE  $10^{-5}$  M 適用後に著変はみられなかった。以上の成績から、カテコールアミンは、 $\beta$  受容体-adenylate cyclase 系を介し、洞房結節部内 cyclic AMP 量を増加させ、それが心律動数増加に関与することを示唆した。

第2篇では、第1篇の〔7〕に関連して、洞房結節部の cyclic AMP phosphodiesterase の性質について検討を加えた。〔1〕洞房結節部ホモジネートの  $105,000 \times g$  上清の DEAE-cellulose カラムクロマトグラフィーでは、少なくとも  $K_m$  の異なる3つのピーク (FⅠ, Ⅱ, Ⅲ) が認められた。〔2〕FⅠ, FⅡは、 $Ca^{2+}$  存在下に、蛋白性 activator で有意に活性化されたが、FⅢは活性化されなかった。〔3〕FⅠ, FⅡは、低濃度の cyclic GMP (cyclic guanosine 3':5'-monophosphate) により有意活性化が認められたが、FⅢはむしろ抑制された。以上の成績から、洞房結節部の cyclic AMP phosphodiesterase 活性は、蛋白性 activator,  $Ca^{2+}$ , cyclic GMP などにより調節されていることが明らかになった。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、カテコールアミンの心臓律動数増加作用と環状ヌクレオチド系の関係をしらべたもので、ウサギの摘出心臓洞房結節部標本について、cyclic AMP 量、およびその合成・分解酵素活性を測定したのは、著者がはじめてである。

まず洞房結節部は、他の心臓部位に比し、cyclic AMP 量が大で、この部分にカテコールアミン作動神経分布が密であることに対応することを示した。次にアドレナリン  $\beta$  受容体刺激性アミンを適用すると、律動数増加に応じて、cyclic AMP 量および adenylate cyclase 活性は増加し、 $\beta$  受容体遮断薬により、これらの増加は阻止されるが、分解酵素活性に影響のないことを明らかにした。また、この部分の cyclic AMP phosphodiesterase には、少くとも三つの成分があり、蛋白性 activator,  $Ca^{2+}$ , cyclic GMP などにより調節されることを示した。以上の研究は、カテコールアミンの心臓律動数増加作用機序の解明に寄与するところが多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。