

氏 名	山 崎 好 英
	やま ざき よし ひで
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 558 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 49 年 1 月 23 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	Studies on adrenergic β-receptor mechanism in sinoatrial nodal cells of isolated rabbit atria (摘出ウサギ心臓洞房結節細胞におけるアドレナリン β 受容体機構に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 高 折 修 二 教 授 荒 木 辰 之 助 教 授 藤 原 元 始

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、ウサギ心臓洞房結節細胞におけるアドレナリン β 受容体機構に関する研究をまとめたもので、2篇からなっている。

第1篇は、細胞内外への catecholamine 適用が興奮性細胞の膜機能にどのような影響をおよぼすかを研究したものである。そのために、摘出ウサギ心臓洞房結節の単一細胞からガラス微小電極を用いて膜電位を記録した。微小電極には、isoproterenol または noradrenaline (0.01~1 M) と、2.5 MKC I との混合液を充填した。本電極は、細胞膜の電気活性を記録するとともに、isoproterenol または noradrenaline を細胞内外に ionophoretic に適用するためにも用いた。

isoproterenol を洞房結節の細胞内に注入すると、その細胞の拡張期脱分極の傾斜が増大し、心拍数が増加した。isoproterenol を ionophoretic に細胞外に適用した場合も同様の変化が認められたが、細胞内適用時に比べて感受性が大であり、かつ作用発現までの潜時が小であった。isoproterenol のこのような作用は、栄養液中に propranolol 10^{-6} M を添加することによって消失した。isoproterenol 細胞内注入による効果出現の閾値および程度は、洞房結節部の記録部位によって異なり、true pacemaker 活性が記録される部位の細胞において、isoproterenol 感受性が最も大であった。

他方、noradrenaline 細胞内注入は、cocaine 10^{-6} M をあらかじめ処置した標本においてのみ拡張期脱分極の傾斜増大と心拍数増加をきたした。以上の成績から、洞房結節細胞では、アドレナリン β 受容体は細胞膜の外側に存在すると結論した。

また、第2篇は、cyclic AMP および dibutyrylcyclic AMP 充填電極を用いて、これらの細胞内外適用の効果をしらべたものである。まず、栄養液への dibutyryl cyclic AMP 添加の影響をしらべた。 10^{-4} M または 5×10^{-4} M では、心拍数は減少したが、 2×10^{-3} M に増量すると、心拍数減少につづいて増加が認められた。

次に、dibutyryl cyclic AMP を微小電極を介して細胞内に注入すると、拡張期脱分極の傾斜が増大し

心拍数が増加した。cyclic AMP の細胞内注入は、このような変化をきたさないが、栄養液に theophylline 10^{-4}M をあらかじめ添加すると、はじめて同様の変化が認められた。これら cyclic AMP および dibutyryl cyclic AMP 細胞内投与の効果は、栄養液への propranolol 10^{-4}M 添加によって抑制されることがなかった。すなわち、細胞内の cyclic AMP 量の増加が、洞房結節細胞の拡張期膜のイオン透過性を変化することから、catecholamine の律動数増加作用発現に cyclic AMP が mediator として機能する可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

著者は、ウサギ心臓洞房結節細胞におけるアドレナリン β 受容体機構を明らかにするために、微小電極を用いてイオン泳動的に本細胞内に直接 catecholamine および cyclic AMP 類を注入し、また同一電極によって、これらにより生じる膜電位変化を記録することにはじめて成功した。

isoproterenol を細胞内注入すると、拡張期脱分極の傾斜増大と心拍数増加を来した。同じ部位の細胞外適用も同様の変化を生じたが、前者に比し感受性が大で、潜時が小であった。これらの効果はいずれも propranolol により遮断された。次ぎに、dibutyryl cyclic AMP および theophylline 存在下に cyclic AMP 細胞内注入も isoproterenol 様変化を生じたが、この際は propranolol によって阻止されなかった。以上の結果から、洞房結節部では、アドレナリン β 受容体は細胞膜の外側に存在すること、細胞内 cyclic AMP 増加は拡張期の細胞膜電位を変化すること、catecholamine の律動数増加作用発現に関与する受容体機構には cyclic AMP 系の含まれることが明らかになり、アドレナリン β 受容体の本態解明に寄与するところ大である。

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。