

氏 名	反 町 勝 そり まち まさる
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 568 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 5 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	Effects of alkali metal and other monovalent ions on the adrenomedullary secretion (副腎髄質ホルモン分泌に対するアルカリ金属及びその他1価イオンの影響)

論文調査委員 (主 査) 教授 高折修二 教授 早石 修 教授 井上 章

論 文 内 容 の 要 旨

副腎髄質におけるカテコールアミンの生理的分泌は、分泌神経の興奮に伴って、神経終末より遊離されるアセチルコリン (Ach) が、その受容器に作用して生じるとされている。Ach の分泌効果が、髄質細胞膜電位の脱分極を介することは、培養細胞を用いた電気生理的手法により証明されている。また、高濃度の K イオンが、髄質細胞膜電位の脱分極を介して、カテコールアミンを分泌することも、知られている。そこで可及的 in vivo の状態に近い副腎灌流法を用い、種々のアルカリ金属イオン、アンモニウムイオン等一価イオンの効果を観察し、その作用機序を検討した。

実験には、家兎左側副腎を、酸素飽和人工液にて動脈側より灌流した標本を用いた。灌流液は、イオン組成、pH、イオン強度、浸透圧を生理的条件より逸脱しないよう調整した。静脈側に分泌されるカテコールアミン量を経時的に、トリハイドロキシインドール法により測定し、分泌の様相を分析した。

Rb および Cs イオンの高濃度は、Kイオンと同様、直ちにカテコールアミンの一過性分泌を生じた。このように、直ちに出現する分泌反応を、on response と呼んだ。この分泌は、Ca イオンに依存し、Mg イオンにより拮抗された。分泌量が、各イオン濃度の対数に比例することから、他の興奮性組織におけると同様、Ca イオンの流入を伴う膜電位の脱分極を介することが示唆された。他方、灌流液中の Na イオンを Li イオンに置換した場合には、一過性の分泌反応はみられず、又 Ach 或は K イオンによる分泌にもほとんど影響しなかった。

高濃度の NH_4 イオンは、K, Rb, Cs と同様 Ca イオンの存在下でカテコールアミンの分泌を生じるが、Ach 受容器の関与を除外し得る on response を生じ、さらに時間経過と共に漸次増大する分泌を生じた。後者は、Ca イオンに依存せず、また出現に要する時間は、用いた濃度に反比例した。この結果より NH_4 イオンは、細胞内においてカテコールアミン分泌に至る一連の過程の内、Ca イオンの関与する段階より後で作用する可能性が考えられる。しかし膜に対する非特異的作用の可能性も否定し得ない。

NH_4 イオンに関連し、さらに第四級アンモニウム塩の作用を検討し、興味ある結果が得られた。即ち、

高濃度のテトラメチルアンモニウム (TMA), Ach 或はコリンを含む液で灌流した後正常の液に戻した際 Ca イオンに依存する一過性の分泌が見られ, これを off response と呼んだ。この現象は, 同じ第四級アンモニウム塩であるテトラエチルアンモニウムでは見られず, また灌流液中の Na イオンを Li, K イオン或は蔗糖で置換した際にも見られなかった。TMA, Ach, コリンとも, 恐らくは Ach 受容器を介しての on response を生じたことにより, これらの変化には受容器の性状変化の関与が考えられる。

結論

(1) 副腎灌流標本において, K, Rb, Cs イオンは on response を生じ, 一方 Li イオンでは, この反応は見られず, また Ach 或は K イオンによる分泌反応は正常に維持された。このことにより, 髄質細胞に対する作用に関し, アルカリ金属イオンは, Na 型 (Na, Li) と K 型 (K, Rb, Cs) に分けられると考えられる。

(2) イオン或は薬物による on response および TMA, Ach, コリンによる off response は, 共に Ca イオンの存在を必要とし, 「刺激・分泌連関」における Ca イオンの重要性を強調したが, 他方 Ca イオンに依存しない分泌が NH_4 イオンによって観察された。

論文審査の結果の要旨

著者は副腎髄質及び脳下垂体を材料として所謂「刺激分泌連関」の機序に関する一連の研究をおこない, 見る可き成果を挙げている。即ち可及的 in vivo の状態に近い家兎副腎の in situ における灌流法を用い, 灌流液中の Na^+ を等張的に alkali 金属或いは ammonium 等の一価の ion で置換し, これ等のイオンによる catecholamine 分泌の様相を流出液中の amine 量の経時的測定により分析している。その結果は次の如くである。

1. Rb^+ , Cs^+ 及び NH_4^+ は K^+ と同様に作用後直ちに Ca^{++} 依存性の一過性分泌 (on response) を生じ, この分泌反応の性状も K^+ によるものと等しく, 反応催起能力は $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{NH}_4^+$ の順であって他の興奮性細胞膜に対するこれ等のイオンの効果の大小に略々一致する。従ってこの等の ion による on response は既に Ach 或いは K の amine 分泌効果機序について知られているように Ca^{++} の流入を伴う分泌細胞膜の脱分極を介するものとしている。他方 Li^+ は on response を生ぜず, Na^+ との互換性を有していて, この点でも髄質細胞は一般興奮性細胞と類似する。

2. しかし高濃度の NH_4^+ は on response の後に時間経過と共に増大する amine 分泌 (delayed response) を生ずることを見出している。これは on response と異り, Ca^{++} の存在に依存せず, 出現時間が NH_4^+ 濃度に反比例することから, 膜に対する非特異的な傷害作用であろうと推論している。

3. NH_4^+ と関連して tetrametylammonium (TMA), Ach, choline 等の四級 ammonium 塩の作用を検討して興味ある結果を得ている。即 TMA 等は良く知られた Ca^{++} 依存性の on response のみでなく, これ等を高濃度に含む液を灌流した後これを正常灌流液に戻した際にも一過性の分泌反応 (off response) を生ずることを見出している。この反応は Ca^{++} 依存性で, 且つ ammonium 塩濃度に比例するが, 必ずしも on response の大きさとは関係せず, Na の再導入によるものでもない。この off response は Ach 受容器を介しての on response を生ずる四級 ammonium によってのみ生ずること及びこ

れ等の物質は高濃度で（生理的）分泌を抑制する事実に基いて，受容器の性状変化による Ca^{++} の分泌細胞への再流入によるものであろうと推論している。

以上の研究は髄質の amines 分泌細胞膜における興奮過程が一般の興奮性細胞におけるものと類似することを示唆すると共に，従来知られていなかった delayed 及び off response を見出し，興奮分泌連関における Ca^{++} の必要性に新しい知見を加えたものといえることができる。

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。