

氏 名	岡 田 敏 一 おか だ とし かず
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 108 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 9 月 25 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	血小板アミン顆粒に関する形態学および薬理学的研究
論文調査委員	(主 査) 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

5-Hydroxytryptamine (5HT) および Histamine は、生体に広く存在するアミンであり、種々の生理現象の発現に重要な役割を果たしており、また、ある種の薬物の薬理作用は、これらアミンの遊離を介して発現することが知られている。

一方、血小板には、これらアミンが、家兎において特に多く含まれており、また、これらを取り込み、高濃度に貯蔵すると同時に、代謝することもできる。

従って、血小板をモデルシステムとして使用し、これらアミンの貯蔵様式、遊離機構を解明することができ、また、これらアミンの貯蔵、遊離に影響を及ぼす薬物や酵素の作用を解明することができる。例えば、高木、車、野村らは、血小板をモデルにして、発熱性菌体成分の 5HT 遊離機序を解明している。

しかし、血小板内における 5HT および Histamine の細胞内貯蔵部位が、同じ顆粒かどうかは、明らかにされておらず、これらアミンの貯蔵様式、遊離機構にも不明な点がある。

そこで、著者は、本研究において、血小板の外膜を破壊し、細胞分画することにより、これらアミンの貯蔵顆粒を分離して、その性質を調べると共に、電子顕微鏡的観察も合わせて行うことによって、以下に述べるような新知見を得た。

1. ニワトリのスピンドルセルは、哺乳動物の血小板に相当する細胞であり、哺乳動物のものに比べて未分化のものと見なしうる。この細胞の電顕的観察を詳細に行ない、5HT の貯蔵部位と推論されるオスミウム親和性の顆粒が存在することを見出し、この顆粒が、ブドウの房状の多重構造をもっていることを観察し、網目構造ないしは、Multi-Vesicle から成立っていると推論した。

2. 家兎血小板アミン顆粒の電顕的観察によって、アミン顆粒の未成熟型と想像される Multi-Vesicle 型の顆粒が存在することを認めた。

3. 家兎血小板を超音波処理した後、遠心分画することによって、5HT および Histamine を高濃度を含む顆粒分画を分離することができ、血小板中の 5HT および Histamine が、同一種の顆粒内に貯蔵

されていることを確認した。

4. 分離したアミン顆粒は、1価カチオン溶液中では 5 HT を遊離するが、Histamine は遊離しない。また Ca^{++} イオンにより、5 HT および Histamine の遊離をきたしたが、これらの遊離は、いずれも Heparin の添加により阻止された。これらの知見から、顆粒中の 5 HT と Histamine との貯蔵様式には差異があること、および、小腸粘膜のエンテロクロマフィン顆粒にその性質を同じにする点が多いが、異にする点もあることを指摘した。

5. アミン顆粒からの 5 HT および Histamine の遊離に及ぼす二、三の薬物の影響を検討した。Reserpine は、血小板から 5 HT のみを選択的に遊離し、Histamine は遊離しなかった。また、Reserpine には、5 HT 遊離促進および抑制の相反する二相性の作用があることが見出された。また、Tyramine は 5 HT および Histamine の両方を遊離するが、その 5 HT 遊離作用発現には Na-K 両イオンが必要であること、および、その Histamine 遊離作用発現には、重炭酸イオンの存在が必要であることを見出した。このように、薬物による 5 HT 遊離と Histamine 遊離が分離することから、顆粒中の両アミンの貯蔵様式に差があることが推論された。

以上述べたように、著者は、家兎血小板の 5 HT および Histamine は、同一種の顆粒内に貯蔵されていることを見出し、また、ニワトリのスピンデルセルでの観察をもとにして、血小板アミン顆粒の微細構造に関して、新しい知見を得た。また、顆粒レベルのこれらアミンの貯蔵様式、遊離機構に関して、および、顆粒に作用する二、三の薬物の作用機序に関して、新知見を得た。

論文審査の結果の要旨

本論文は血小板内に存在するアミン貯蔵顆粒について電子顕微鏡を用いて形態学的に研究すると共に、薬物の作用について追究したものである。

著者はニワトリのスピンデルセルおよびウサギの血小板について、超音波処理によって細胞外膜を破壊し、遠心分画することにより、それぞれのアミン貯蔵顆粒を比較的純粋に分離した。電子顕微鏡でその構造を観察したところブドウの房状の多重構造をもっていることを認め、おそらく沢山の vesicle から成立していると推論した。

ウサギ血小板から分離されたアミン顆粒は serotonin と histamine を高濃度に含有しており、一価カチオン溶液中では serotonin を遊離するが、histamine は遊離しないこと、またカルシウム添加により serotonin と histamine の両方が遊離するし、これらの遊離は heparin 添加により阻止されることを見出した。

つぎに二、三の薬物のアミン顆粒に対する影響をしらべた。

reserpine を添加すると顆粒から serotonin のみを選択的に遊離した。一方 tyramine 添加は serotonin と histamine の両者を遊離するが、前者の遊離には Na と K、両イオンを必要とするが、後者の遊離には重炭酸イオンの存在を必要とすることを見出した。

以上の知見により顆粒中の両アミンの貯蔵様式に差があることが推論された。

また reserpine の作用には serotonin 遊離促進および抑制の相反する二作用があることも指摘された。

以上著者は血小板アミン顆粒に関して形態学的ならびに薬理学的に有意義な新知見を提供した。
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。