

|             |                                                                                 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | 本 庄 俊<br>ほん じょう たかし                                                             |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                                                         |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 242 号                                                                     |
| 学位授与の日付     | 昭 和 41 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>MODE OF DEPLETION OF THE TISSUE CATECHOL-<br/>AMINE</b><br>(組織カテコールアミン減少の意義) |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 島 本 暉 朗 教 授 山 田 肇 教 授 早 石 修                                        |

### 論 文 内 容 の 要 旨

第Ⅰ編では、Methamphetamine(MA) 反復投与後の末梢自律神経臓器と脳幹及び脳皮質の Catecholamine(CA) 量の変動と行動変化との関係を検討した。2kg 前後の兔を用い、MA1mg/kg を耳静脈より 1 時間間隔に反復 5 回迄投与し、最終投与 1 時間後に放血死せしめ Carlsson 等の THI 法を用いて CA を定量した。副腎では、第 1 回及び第 2 回目の MA 投与によって約 42% の Adrenaline(Ad) 量の減少が認められた。更に 3, 4 及び 5 回と投与を反復しても、それ以上の Ad 量は減少せず、減少は Plateau に達した。しかし動物は MA 投与毎に同程度の散瞳及び頻脈の如き交感神経性、及び運動増加などの中枢性興奮状態を示した。心房では、第 1 回及び第 2 回 MA 投与は、それぞれ 14% 及び 24% の Noradrenaline(NA) 量を減少した。第 3 回目以後の投与では、心房 NA 量は第 2 回投与後の値より減少することとはなかった。MA 投与 10 分及び 30 分後の心搏数は常に投与前に比較して 15 ないし 20% 増加した。脳幹では、第 1 回目の MA 投与によって NA 量は約 23% 減少したが、第 2 回目以後はそれ以上減少しなかった。他方、MA の投与は脳皮質の NA 量に著明な変化を与えなかった。すなわち、MA 投与による CA の減少度は反復すると Tachyphylaxis を示すけれども、行動上では MA 投与毎に同程度の興奮が認められたことから、MA 第 1 回目の投与による動物の交感神経性及び中枢性興奮は、これら臓器における MA 受容器に対する直接作用と MA によって遊離される CA を介する間接作用に由来すると考えると、第 2 回ないし第 3 回以後の MA による行動の変化の大部分は MA 受容器に対する直接作用に由来するものであろう。MA の初回ないし第 2 回目の投与によって一部の組織 CA が遊離し難いことは、内因性 CA の生理的役割りと生化学的存在型式との解明の手掛りとなることを示唆するものである。

第Ⅱ編ではラット顎下腺、脳幹及び脳皮質 NA 量に及ぼす上頸交感神経節切除と Reserpine (Res.) の効果を検討したものである。ラットの上頸交感神経節を切除すると顎下腺 NA 量は 10 時間後に約 18% 増加したが、24 時間後には 82%、2 ないし 9 日後には各々 100% 減少した。しかし上頸神経節の切除は脳幹 NA 量に有意の変化を及ぼさなかった。脳皮質では 24 時間後に軽度の増加が認められた。一般に交感神経

性臓器は Circulating CA を Uptake することが知られており、この上頸神経節切除後の顎下腺 NA 量の減少には、少くとも一部は Circulating CA の Uptake の減少が関係すると考えられる。次に Res. は投与10時間後に正常ラットの顎下腺、脳幹及び脳皮質 NA 量をそれぞれ92、31及び57%減少し、また、24時間後の減少率はそれぞれ、90、39 及び 56%であった。上頸神経節切除動物に、Res. を投与すると、10時間後および24時後にも、正常動物に於ると同様に顎下腺及び脳 NA 量は減少した。すなわち、10時間後には Res. による脳 NA の減少は、上頸神経節切除動物において対照よりやや高度であったが、顎下腺ではほぼ同程度であった。この事実は Res. 作用の発現には中枢神経からの衝撃の存在を必ずしも必要とせず、Res. が直接末梢節後線維に作用して NA を遊離することを示す。しかし、Res. 投与24時間後にも、NA は完全に消失することはなかった。除神経9日後には NA が完全に消失することから、Res. 作用抵抗性の NA 貯蔵庫の存在が示唆される。

以上総括すると、i) MA 及び Res. による組織 CA の減少には必ずしも中枢神経衝撃を要しないこと、ii) MA 又は Res. による組織 CA 減少は除神経効果の如く完全ではなく、一定レベルに於て Plateau を示し、iii) おそらく CA は細胞内で2種以上の貯蔵庫に貯えられる可能性などが明らかにされた。

### 論文審査の結果の要旨

Adrenaline 作働性 Neuron 構造に含まれる組織 Catecholamine は生理的に常時遊離するが、本論文は薬物投与時における兎組織 Catecholamine の減少および欠乏を Methamphetamine および Reserpine について検討し除神経時のそれと比較したものである。すなわち、Methamphetamine による副腎、脳および心臓 Noradrenaline 減少は20%を超えず、それ以上用量を反復しても減少度は増加しなかった。すなわち、組織 Catecholamine の大部分は Methamphetamine に遊離抵抗を示すものであった。

他方ラット唾液腺 Noradrenaline は支配交感神経切除によって完全に消失し、Reserpine は交感神経支配の有無にかかわらず、ほぼ同程度のすなわち90%以上におよぶ減少をきたしたが、用量を増加しても完全に消失せしめるには至らなかった。このような除神経と Reserpine 効果の相違は組織化学的に細胞内 Amine の蛍光発色によっても証明されている。すなわち Reserpine は Methamphetamine 抵抗性の Catecholamine 細胞内貯蔵機転の大部分を破壊するものであろう。また、Reserpine による Noradrenaline 遊離に生理的衝撃伝達機構の存在が不可欠なものでないことが示された。さらに、また Reserpine に抵抗するが除神経によって破壊される第三の Catecholamine 貯蔵庫が存するものと考えることができる。

以上は組織 Catecholamine の存在様式に検討を加えた点、有意義である。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。