

【 85 】

氏 名	松 尾 高 明
	まつ お たか あき
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 139 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 39 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	The depletion of catecholamine of the rabbit's atria by reserpine in vitro (別出家兔心房に対するレセルピンのカテコールアミン遊離作用に関する研究)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 島 本 暉 朗 教 授 荒 木 辰 之 助 教 授 山 田 肇

論 文 審 査 の 要 旨

reserpine のいわゆる endogenous monoamine releaser としての働きは興味ある薬理作用である。reserpine の一定濃度 (10^{-6} g/ml) 以上を別出家兔心房に作用せしめると、心房律動は減少し振幅は小となり遂には停止するに至る。律動停止した心房は栄養液による洗滌のみによっては再動せず adrenaline, noradrenaline, dopamine または dopa を与えると再動する。従って心房の律動には内因性 catecholamine が重要な役割を果たすものと考えられる。そこで上記 reserpine 作用時において心房内 catecholamine 殊に noradrenaline を Carlsson 等の化学的定量法および一部は bioassay 法に従って定量した。心房内 noradrenaline は常に左心房に比し右心房に多く存在し、reserpine による noradrenaline release は in vitro においては in vivo におけるがごとく著明でなく noradrenaline 減少は左心房より右心房において大であった。

他方、組織中の catecholamine 分解は、主として MAO により行なわれるが、本酵素阻害剤の iproniazid および SKF-385 を心房標本に作用せしめる時 noradrenaline の spontaneous release を抑制したが、noradrenaline の増加は見られなかった。ところが、iproniazid または SKF-385 前処置後、reserpine を作用せしむる時、これら薬剤の単独投与の場合と異なり、右心房中 noradrenaline の増加がみられ、また別出家兔心房に対する reserpine の depressive effect は抑制された。

一方、reserpine 投与が組織内 catecholamine を減少するのは、内因性 catecholamine の releaser としての働きのほかに、circulating noradrenaline の組織への取り込みの阻害にもよるとされており、心臓においても例外でない。そこで別出家兔心房について noradrenaline の uptake に対する reserpine の影響、ならびに reserpine により律動停止した心房あるいは adrenaline は noradrenaline により律動再開した際の心房内 noradrenaline 量につき検討した。reserpine 10^{-5} 以上により律動停止した心房では対照群に比し僅か17%の減少を見たに過ぎず adrenaline または noradrenaline により律動再開した心房内 noradrenaline は律動停止時のそれとほとんど変化を見なかった。他方、reserpine 前処置しない別出家

房に noradrenaline 10^{-6} または 10^{-7} を作用させ 2h 後心房内 noradrenaline を測定すると、約50%の増加を見た。したがって別出家兎心房は明らかに noradrenaline を uptake し、reserpine はこの noradrenaline uptake を抑制する。

一般に生体内における catecholamine の生成は、dopa→dopamine→noradrenaline→adrenaline の経路を経て生成されるものと信じられている。そこでつぎに noradrenaline または adrenaline の前駆物質の dopa あるいは dopamine を別出家房に作用せしめ、その作用および心房内 noradrenaline 変化を検討した。dopamine 10^{-6} 以上の投与は、投与直後一過性の律動数および振幅の増加を現わした後減少し、漸時再び振幅の増大を見た。dopa $10^{-5} \sim 10^{-4}$ 投与では心房律動に影響なく、これらの場合の心房内 noradrenaline 量に著変がなかった。また reserpine により律動停止した心房標本は dopa または dopamine の反覆投与により律動を再開した。しかし、noradrenaline または adrenaline の律動再開効果は強く迅速に現われるが永続的でないのに反し、dopa および dopamine の同効果は弱いが持続的であった。

以上の結果より reserpine による別出家房に対する律動停止作用は、reserpine の catecholamine-depleting effect 以外の作用によるものと考えられ、adrenaline または noradrenaline による律動再開の作用は、これら amine の pharmacological effect によるものであり、dopamine の二相性の作用中 first positive inotropic effect は dopamine の biochemical action すなわち noradrenaline への変化に属するものであろう。dopa の律動再開作用もまた dopamine の場合と同様、その一部が微量の noradrenaline と変化し、この微量の noradrenaline が心房律動維持に重要な役割を果たすものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

松尾は、まず組織 Noradrenaline および Adrenaline の THI 法による化学定量を確立した。すなわち、組織 Catecholamine の HClO_4 による抽出、Dowex 50W による Column 吸着、吸着 Catecholamine の Elution, elute Amine の Lutine 化による蛍光比色を種々の条件下に吟味し、心房 Homogenate では常に87.6%の回収率が得られ、本定量法がきわめて有意義なことを Paper chromatography および脊髄猫および Rat 子宮を用いる生物学的検定成績と対応せしめた。

兎心房に含まれる Noradrenaline は心房を Ringer 液内に懸垂搏動せしめると3時間後に約10%の自然遊離が存する。Reserpine をこの心房に与えて律動が停止するときには約30%の減少である。しかるに、Reserpine を兎に注射して心房 Catecholamine を99%以上減少せしめても摘出家房は律動を維持することから Reserpine による律動停止と Noradrenaline 欠乏との因果関係を否定した。

また、Monoamine oxidase 阻害薬は心房 Noradrenaline の自然ならびに Reserpine による遊離を阻害することを示した。

さらに、参考論文において、松尾は Reserpine によって律動停止した心房が Catecholamine によって律動を再開したときにも心房 Noradrenaline は有意義な増加をきたさないことから、律動再開が Catecholamine の直接的な生化学的作用でなく、その薬理作用に由来する可能性を示し得た。このように本研究は学術的に有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。