

氏 名	片 岡 喜 由
	かた おか き よし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 1 0 2 号
学位授与の日付	昭 和 38 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 Subcellular Distribution of Substance P and Serotonin in the Central Nervous System (中枢神経系におけるP物質およびセロトニンの細胞内分布)
論文調査委員	(主 査) 教 授 井 上 章 教 授 早 石 修 教 授 荒 木 辰 之 助

論 文 内 容 の 要 旨

最近年における高速重層遠心沈澱技術と高性能電子顕微鏡の発達は中枢神経系から神経終末を分離し、特に伝達物質との関連において、神経終末の化学的、形態学的観察を可能にした。コリン作動性化学伝達の機構はかなり詳細に検討され細胞内顆粒のレベルで種々の性質も明らかにされたが、一方非コリン作動性化学伝達または知覚興奮の化学伝達の様式については、未だ明らかではない。そこで非コリン作動性化学伝達または知覚興奮の化学伝達に何等かの関係があると思われるセロトニンとP物質について細胞内での態度を解明する目的で、これらの物質の細胞内顆粒分布を吟味した結果、二物質とも神経終末分画に高濃度に存在し、さらに詳細に検討することによって、セロトニンは比較的アセチルコリン低濃度神経終末分画に、P物質は比較的アセチルコリン高濃度神経終末分画に結合型として含まれることを明らかにした。

すなわち兎脳の等張蔗糖液のホモジェネートを遠心沈澱速度を変えることによって順に、核、ミトコンドリア、ミクロソーム、上清に分離し、ミトコンドリアをさらに高濃度蔗糖液を使用した高速度遠心沈澱操作でかなり純粋にミトコンドリア、神経終末、終末内顆粒、ミエリンの各分画に分離して検討した。

結合型として存在するセロトニン、P物質はともに、温度上昇、酸性化、低滲透圧処理で大部分が遊離される。さらにセロトニンは、エーテル、アセトン等の有機溶媒で大部分が、またレセルピン、KClによってある程度遊離される。一方、顆粒をセロトニン含有等張食塩水に浮遊させると、セロトニン高濃度のとき、顆粒は積極的にセロトニンの取り込みを行う。

さらにセロトニン分解酵素およびP物質分解酵素の細胞内顆粒分布を吟味した結果、両酵素ともにミクロソーム分画に活性が高く、前者はモノアミン酸化酵素阻害剤、後者はストリキニン、モノヨード酢酸によってその活性が阻害されることを確めた。抽出したモノアミン酸化酵素、P物質分解酵素はともに、結合型セロトニン、結合型P物質の活性をそれぞれ不活化する。

脳を大まかに大脳灰白質、同白質、小脳、背髄前索(根)および後索(根)に分離してそれぞれの部位でのP物質の態度を検索した場合でも、各部位のP物質濃度に関係なく、共通した性質が確認できる。

これらの結合型 P 物質に関する事実は、コリン作働性伝達物質であるアセチルコリンの細胞内顆粒レベルでの態度とかなり類似しているように思われる。一方セロトニンはノルアドレナリンの細胞内顆粒分布に大体一致してアセチルコリン含有顆粒分画より重い分画に集中しているようであり、de Robertis 等のいわゆる非コリン作働性神経終末分画に相当するようである。したがってセロトニン、P 物質が非コリン作働性伝達、または知覚興奮の伝達機構に関与しているといわれる従来からの議論に対して、一つの実験的支持を与えるものと思う。

論文審査の結果の要旨

高速重層遠心法と電子顕微鏡を用いて神経組織から細胞内顆粒あるいは神経終末部を分離同定し、神経系における化学的伝達の機構を解明しようとする試みには、Whittaker (1959) 以来 Robertis 等の Cholinergic な伝達に関する業績があるが、その本性がいまだ明らかなでない non-Cholinergic あるいは知覚性の興奮伝達に関しては、ほとんど知見が得られていない。これを解明するため片岡喜由は、これらの伝達に関係があると考えられている P 物質 (SP) およびセロトニン (5HT) の家兎の脳および脊髄における細胞内分布を上記の研究者と同様の方法を用いて検討してきた。その成果が主論文 2 編および参考論文(3)～(7)である。

彼の得た結果によれば、SP の細胞内分布は Acetylcholine (ACh) のそれと一致し、5HT はより比重の大きな顆粒分画に主として見出され、その分布は nor-Adrenaline の分布とはほぼ一致する。これらの顆粒分画中の SP, 5HT は低滲透圧、有機溶媒等の処理によって遊離され、また 5HT は媒質から積極的に顆粒中に取り込まれる。したがって SP, 5HT は顆粒中に存在するものと考えられる。一方 SP および 5HT の見出される分画中には Robertis のいう神経終末が電子顕微鏡的に証明し得、前者は OsO_4 に淡染、後者は濃染してややその態度がことなっている。さらに SP および 5HT をそれぞれ不活性化する酵素作用がマイクロソーム分画に見出され、前者は Strychnine, LSD により、後者は MAO 阻害剤によってその不活性化作用が抑制される。

これらの結果から片岡は SP および 5HT が化学的伝達に関与しているとの見解および化学的伝達機構を考案する上に重要なコリン性および非コリン性神経終末の存在という考え方に対して、間接的ではあるが一つの実験的根拠を得たものとしている。

以上のように、本研究は近年緒についたばかりの神経系における化学的伝達の細胞顆粒レベルでの解明に重要な寄与をなすものであり、したが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。