

氏 名(本 籍)	黒 澤 進 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 833 号
学位授与年月日	平成 5 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	モルモット胃平滑筋の神経終末におけるシナプス前及びシナプス後dopamine受容体の解析
主 査	筑波大学教授 薬学博士 後 藤 勝 年
副 査	筑波大学教授 医学博士 河 野 邦 雄
副 査	筑波大学教授 医学博士 工 藤 典 雄
副 査	筑波大学教授 医学博士 杉 下 靖 郎
副 査	筑波大学教授 薬学博士 中 井 利 昭

論 文 の 要 旨

〈目的〉

Dopamine (DA)は中枢神経系ばかりでなく、末梢組織においても重要な神経伝達物質の一種となっている。消化管組織中にはかなりの高濃度のDAが含有されており、DA受容体拮抗薬が胃の運動を昂進させることから、DA作動性神経は胃の運動制御に重要な役割を果たしているものと考えている。しかし、DAの胃運動に対する作用機構や、作用する受容体の種類に関しては十分明らかにされていない。

末梢のDA受容体はDA₁とDA₂の2種類のサブタイプに分類され、近年それぞれの受容体に選択的な活性薬及び拮抗薬が得られるようになってきた。そこで、本研究はDAの胃運動に対する作用機構を解明することを目的として、モルモットの摘出胃平滑筋標本を用い、胃平滑筋の神経・筋接合部におけるDAのシナプス前及びシナプス後における受容体の種類の同定とその機能の解明を行った。

〈対象及び方法〉

雄のモルモットの胃を摘出して粘膜を除去した後、胃の大弯側より輪状筋または縦走筋 (6×25 mm)の平滑筋標本を作成した。37°Cに保温して95%O₂+5%CO₂ガスを通気したKrebs-Henseleit溶液に標本を懸垂し、変位トランスデューサーにて等張性収縮(輪状筋)を、張力トランスデューサーにて等尺性収縮(縦走筋)をそれぞれ測定した。薬物は溶液中に加え(オーガンバス内の最終濃度にて表示)、標本の収縮または弛緩反応を定量的に測定した。DAなどの拮抗薬の影響を調べる場合、

拮抗薬を添加してから15分後に一定量のDAを適用した。神経刺激 (EFS; electrical field stimulation) は標本を挟んで0.5mmの間隔で設置した白金電極を用いて行った。 $[^3\text{H}]$ -acetylcholine (^3H -ACh) の遊離を調べる際には、スライス状態の胃平滑筋標本に ^3H -cholineを取り込ませ、veratridineで神経を脱分極させることによる ^3H -ACh (神経内でcholineから合成されたもの) の遊離を測定した。百日咳毒素 (PT: pertussis toxin) のDAの作用に対する影響を調べるときは、標本をPTで3時間処置した後、 ^3H -AChの遊離に対するDAの作用を観察した。

〈結果及び考察〉

様々な拮抗薬のDAの濃度・反応曲線に対する影響を、拮抗薬の各種の濃度を用いて調べ、Schild解析を行って評価した。その他の実験計画を含め、以下の結果を得た。

1) 輪状筋に対し、DAは濃度依存性に収縮反応を惹起した。この反応は α -アドレナリン受容拮抗薬であるphentolamineで競合的に拮抗されたが、 DA_1 及び DA_2 の受容体の拮抗薬であるhaloperidolには影響されなかった。従って、DAは胃輪状筋においては α -アドレナリン受容体を刺激することにより、収縮を引き起こすことが明らかとなった。

2) 縦走筋に対し、DAは濃度依存性に弛緩反応を惹起した。この反応はhaloperidol及びSch23390によって競合的に拮抗されたが、その他の拮抗薬には影響されなかった。従って、DAは縦走筋においては DA_1 受容体サブタイプを選択的に刺激することにより、弛緩反応を惹起することが判明した。

3) EFSによる輪状筋の収縮反応に対し、DAは濃度依存性の抑制作用を示した。DAのこの抑制作用は、haloperidol及びdomperidonにより競合的に拮抗された。また、veratridineによる ^3H -AChの遊離に対してDAは抑制的に働き、この作用もhaloperidol及びdomperidonにより競合的に拮抗された。これに対し他の拮抗薬は影響しなかった。これらのことから、DAは副交感神経筋後線維の DA_2 受容体サブタイプに働き、神経興奮に基づくAChの遊離を抑制するものと考えられる。

4) DAのAChの遊離抑制効果はPTの前処理により消失した。従って、 DA_2 受容体刺激はPT感受性のGTP-結合蛋白 (おそらく G_i) を介して細胞内シグナルトランスダクション系を通じて、ACh遊離を抑制するものと考えられる。

審 査 の 要 旨

本研究は、dopamineの消化管運動に対する制御機構を明らかにすることを目的とし、モルモットの摘出胃平滑筋標本を用いて詳細な薬理学的解析を行い、その受容体機構を明らかにしたものである。胃の輪状筋、縦走筋、さらに自律神経終末に対し、dopamineはそれぞれ異なったタイプの受容体を介して、胃の運動を微妙に制御していることを解明した本研究は博士 (医学) 学位論文として十分に評価し得るものである。向精神薬の作用機構はそのほとんどがdopamineの受容体や神経終末での動態との関連から論じられており、中枢神経系におけるdopamineの役割が注目されているばかりでなく、臨床的にも極めて重要視されている。末梢神経系における薬物の作用機構の解析から、複雑な中枢神経系の生理機構が解明されることも多くあり、末梢におけるdopamine作動性神経の役

割の解明にまで迫ることができれば，本研究の価値はさらに大きくなるものと考えられる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。