

氏 名 ( 本 籍 )                    くま                    くら                    せい                    じ  
熊                    倉                    清                    次

学 位 の 種 類                    医                    学                    博                    士

学 位 記 番 号                    医                    第                    5 9 1                    号

学 位 授 与 年 月 日                    昭 和 4 4 年 7 月 9 日

学 位 授 与 の 要 件                    学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                    昭 和 3 6 年 3 月  
東 京 大 学 薬 学 部 薬 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目                    The Pharmacological Features of  
The Coronary, Renal, Mesenteric Fem-  
oral Arteries  
( 冠 , 腎 , 腸 お よ び 股 動 脈 の 薬 理 学 的 特 徴 に  
つ い て )

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員 教 授 橋 本 虎 六 教 授 鈴 木 泰 三

教 授 星                    猛

## 論 文 内 容 要 旨

心臓より拍出される全血液がどの様に体部の各所に分配されるかは全身血圧の他に各末梢臓器の機能が関係する。即ち各臓器への血流および血管抵抗が各臓器の機能を反映している。他方従来血管系にたいし活性のある多くの薬物が実用に供されており今日では次々と多数の薬物が合成されるようになったがこれらの薬物の末梢血管におよぼす作用態度についてはその研究方法も種々の実験条件が異なり一貫した成績に欠けている。本研究は各種薬物の末梢血管系にたいする特異性を明らかにする目的で犬の冠動脈をはじめ腎動脈、腸間膜動脈および股動脈にたいする薬物の反応性を検討した。これによつて各種薬物の血管系にたいする反応の特異性をたしかめ、いくつかの type に分類する事が出来た。実験は Pentobarbital (30 mg/Kg iv) 麻酔の雑種成犬を用いた。各血管系にたいする薬物の反応性を検討するためには各々次の方法によつた。冠動脈に関しては Langendorff 法の摘出心臓を供血犬による交叉還流法で行つた。この際心臓は血管外因性の物理的影響を一定条件に保つため心室細動下で行つた。腎動脈については左腹側切開後腹膜外側より左腎動脈を露出しこれにカニューレを挿入し、これに股動脈よりの血液を送血用シグマモータポンプによつて送血定容量還流を行つた。腸間膜動脈は右肋骨下端に沿つて切開し腸間膜動脈の起始部を露出しこれにカニューレを入れ同様に股動脈血を還流した。股動脈については股動脈に入れた逆行性カニューレより血液を体外に誘出しポンプを通して同じ股動脈に順行性に入れたカニューレに送血した。還流量はポンプにより常に一定容量で送血された還流側圧が薬物投与前は 100 mmHg になるように調節した。従つて薬物による還流圧の変化が血管抵抗の変化を示すわけである。薬物は当該還流血管の近傍に動脈内注入を行つた。薬物は大きくわけて生体アミン類、活性ポリペプチド、核酸、非特異性平滑筋作用薬、強心剤、降圧剤、自律神経節作用物質及び鎮痛薬などを用いた。結果について以下に記す。各薬物の血管系にたいする薬物の作用態度を拡張作用と収縮作用とに定性的に大別すると薬物の冠、腎、腸および肢血管にたいする作用によつて a から f までの 5 種類の group に分かれることを知つた。すなわち検討した上記 4 種の血管系にたいしてすべて拡張作用を示すもの (Group a)、腎においてのみ収縮、他は拡張作用を示すもの (Group b)、腎および腸において収縮、他は拡張作用を示すもの (Group c)、冠および腎において収縮、他は拡張作用を示すもの (Group d)、冠のみ拡張、他はすべて収縮作用を示すもの (Group e)、そしてすべてに収縮作用のみを示すもの (Group f) であつた。各 Group に属する典型的薬物を掲げると Group a では核酸類の

ATP, ADP, UTP, 活性ポリペプチドのbradykinin, Kallikrein 生体アミンの Ach, Histamine, Isoproterenol, 非特異的平滑筋弛緩作用を示すと云われる Papaverine, Aminophylline などであつた。Group b については核酸の AMP, Adenosine, DPN, UDP, 冠拡張剤 Dipyridamol および morphine Group c では交感神経遮断剤 ( $\alpha$ -blocker) の benzyloimidazoline, 自律神経節刺激剤の Nicotine Lobeline, DMPP, 他に降圧剤 hydralazine がこれに属した。Group d では自律神経節遮断剤の TEA, 局麻剤の Procaine。Group e は主に Catecholamine (Epinephrine, Norepinephrine), Serotonin, ephedrine であつた。Group f に関しては核酸の UMP, 活性ポリペプチドの Angiotensin, Vasopressin, Sympathomimetic amine の Methoxamine がこれに属した。以上の如く血管系を異にすると一つの薬物にたいする反応性は性格的に正反対になつて現われることはしばしばみとめられた。

## 考 察

一般的に云えることは腎血管は薬物に敏感に収縮反応を起し易く、一方冠血管と後肢血管は拡張性反応に富み兩者の相違は Group d の Procaine と TEA, Group e の Catecholamine にたいする反応においてのみであつた。しかし Catecholamine の冠血管にたいする反応も  $\beta$ -blockade により収縮的の反応に変わる点からますます肢血管に近似していると云える。又血管反応の時間経過からみると冠血管は他の血管系にくらべ反応の持続性に富み機能的な血管構築に相違のあることが示唆される。又化学構造上一連の変化をもつ核酸類の中 Adenosine 系の ATP, ADP は強力な血管拡張作用をもっているが AMP, Adenosine になると腎血管にたいしては特異的な血管収縮作用に転じ、同様なことは Uridine 系においてもみとめられた。つまり結合せる phosphate の数が拡張作用, 収縮作用の境界点を形成している。そこで生体内においては血管平滑筋の筋原性緊張度を左右する重要な役割としてこれら Adenosine 系および Uridine 系の生体内核酸類の代謝上の平衡が関与しているのではないかと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

The pharmacological features of the coronary, renal, mesenteric and femoral arteries.

本論文の主旨は以下の如くである。従来中枢神経系を切断した動物に薬物を投与して血圧が低下すれば末梢血管拡張、上昇すれば収縮と断じていたが、これは各臓器の血管反応の集積された反応をみているにすぎなかつた。各臓器の血管反応も各臓器の機能に依存しており、その特有の機能を反映して血管の反応も異つてゐるのを予想して、冠状動脈、腎動脈、腸間膜動脈大腿動脈にそれぞれ、交叉灌流をほどこし、或は大股動脈より誘導した動脈血をもつて灌流し、こゝに直接動脈内に薬物を注入して、反応を観察した。

薬物は血管反応を起し得るものを無選択にとりあげて、血管反応の方からこれを分類を試みた。元々血管は拡張か収縮の何れかの反応しか示し得ないから上記四臓器血管系での反応形式を総括分類することは比較的容易なわけである。しかしながら、投与用量で反応が一方から他方に移動することもあり、又両反応が相前後して起ることもあつて、実際はそう容易でなかつた。

しかしながらこれを大体に分類してみると6つの形式が得られた。どこでも拡張(a群)、腎だけ収縮他は拡張(b群)、腎及腸間膜は収縮他は拡張(c群)、冠及び腎は収縮他は拡張(d群)、冠だけ拡張他は収縮(e群)、どこでも収縮(f群)である。それぞれ代表的なものを挙げると、a群(papaverine)、b群(adenosine)、c群(nicotine)、d群(procaine)、e群(adrenaline)、及びf群(methoxamine)であつた。

この様な分類は未だ試みた者がなかつたが、この研究の結果からb群のadenosineの如く腎血管のみは収縮させる物質の発見は、近年発達をとげつゝあるDipyridamoleの如き冠血管拡張薬が同じ血管反応態度をとることから、その後の研究の発展の礎をきずくことになつた。副論文は、この礎の上から発展した研究の進展を物語つている。

当この論文は広く世界各国より別冊が請求されて、十分に学位申請論文の主旨に副う独創的研究と云うことが出来よう。

本論文はJapanese journal of physiology, 15:540-551, 1965 に掲載された。