

氏 名 (本籍)	さ 佐	とう 藤	けん 賢	ぞう 三
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	第	1029	号
学位授与年月日	昭和52年9月14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39年3月 北海道大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	The physiology, pharmacology and biochemistry of the eccrine sweat gland. (エックリン汗腺の分泌機序に関する生理 学的, 薬理的, 生化学的研究)			

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴木 泰三 教授 星 猛
教授 平 則 夫

論文内容要旨

エックリン汗腺の研究は、その重要さにもかかわらず方法論的な行き止まりの為に近年大きな進歩を見せていない。著者は方法論的障害の打開に成功し、それにより汗腺の分泌機序に関する諸問題の解決を試みた。以下得られた新知見を列記する。1. 方法論：ヒト，サル等の皮膚片から *in-vitro* で汗腺を1個摘出し，さらに分泌部のみを分離してその断端を特製のガラスピペットに固定し培置液中にアセチルユリン (ACH) その他の薬剤を加えて発汗させる。分泌液は微量ピペットで採取し，汗量及び電解質を微量測定する。2. 分泌刺激剤の比較：ACH 刺激では大量の汗分泌が数時間続く。Ca⁺⁺-ionophore A 23187 はACH と同程度の分泌促進作用を有し，以下，プロスタグランジンE，エピネフリン(E)，イソプレナリン(β)，フェニレフリン(α)，テオフィリン(T)，CAMP の順であった。 α 及び β の分泌刺激作用はそれぞれの阻止剤で阻止され， α と β の間には相加作用がみられた。3. 分泌における CAMP と Ca⁺⁺ の役割：ACH および α による分泌は無Ca⁺⁺ 培置液で即座に可逆的に停止するが， β によるそれは約30分間接続する。細胞内CAMP量は β ，T，E刺激により上昇するがACH， α ，A 23187 によつては変化しない。これらに加えてCAMP及びT自身にも分泌刺激作用があることから β 刺激は細胞内CAMP上昇を介して分泌を促進し，細胞外のCa⁺⁺には直接依存しない。これに対してA 23187のみでも多量の汗分泌を起し又ACHが絶対的Ca⁺⁺依存性を示す事からACH刺激は細胞内へのCa⁺⁺流入を介していると推測される。Ca⁺⁺とCAMPが如何にして別々の機序で分泌を起し得るかはいまだ不明である。4. 汗腺のエネルギー代謝の基質：細胞内グリコーゲンはエネルギー源としては補助的な役割しか持たず，汗腺は細胞外のグルコースにそのエネルギー源をあおいでいる。汗腺はこのほかに乳酸，焦性ブドウ酸，マンノース等を基質として利用できるが，ケトン体，脂肪酸，アミノ酸は利用できない。5. 筋上皮細胞(M)の作用：Mの収縮はACHのみで起りA 23187で起こらない事から，Mの収縮は分泌に不可欠とは考えられない。6. 汗腺の電気生理：静止時は分泌の経上皮電位はゼロであるがACH刺激後は腔内は3-6mV負となる。細胞電位は-60mVでACHにより一過性脱分極の後静止位にもどる。基底側膜の電気抵抗はACHにより変化を見ない。これらの電気現象は従来のLeck-Pumpモデルに基づく発汗機序の仮説では説明されない。ACHによる汗分泌機序の仮説として，Ca⁺⁺流束を介した基底側膜のNa⁺とCl⁻の共輸送，管腔側膜でのCl⁻ポンプの存否及びH⁺-HCO₃⁻系の輸送の分泌全体に対する影響，さらに細胞間径路の分泌への貢献等が上げられ，それらに対して，得られたデータをもとに考察を加えた。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文の第一の主要点は汗腺の新しい研究方法の開発にある。従来の汗腺の機能についての生理学的研究方法は汗腺を生体内においた *in vivo* の状態での研究であり、ある意味ではより生理学的であるといえるが、方法的に限界があった。本研究では、一個の汗腺をその分泌機能を障害することなくとり出し、その単一汗腺を適当なイオン環境のなかにおき、その分泌量、分泌能に対する薬物の影響、分泌細胞のエネルギー代謝、分泌細胞の電位変化などを *in vitro* の状態でしらべている。これは汗腺を *in vivo* でしらべるよりは一層単純化されているので、解析が極めて容易、かつ適確になるという特徴がある。

第二に、分泌神経については、従来、コリン性線維のみとする考えに対し、最近では、アドレナリン性線維も汗腺の周辺にあることが組織学的にも示されている。この論文では単一汗腺に対し直接アセチルコリンを作用させると持続的な分泌がおこることを見ている。さらに、アドレナリン性刺激剤として、 α -刺激剤、 β -刺激剤と、アセチルコリンよりは弱い、やはり効果があること、さらに、それぞれの効果が、各々 α -遮断剤、 β -遮断剤でブロックされること、および、 α -効果と β -効果が相加的であることから、汗腺の受容体を明確にした。

第三に、分泌とCaイオンとの関連であるが、Ca⁺⁺の ionophore である A23187 はアセチルコリンと同じ程度に汗腺の分泌を促進することを明らかにした。また、アセチルコリンの分泌効果は外液中にCa⁺⁺がないと分泌がおこらない。すなわち、アセチルコリンの分泌効果はアセチルコリンによって分泌細胞内にCa⁺⁺が流入することが分泌のトリガーになっている。しかし、 β -刺激剤による分泌は外液のCa⁺⁺の存在を必要とはしない。ところが、この場合は β -刺激剤によって分泌細胞内のcAMPの増加がおこる。このことから、分泌促進の機序にはCa⁺⁺に依存しないものもありうることが示された。このcAMP増加とCa⁺⁺流入の両者の間に関係があるか否かは今後の問題として残された。

第四に、分泌細胞の電位変化と分泌との関係をみている。アセチルコリン分泌時には分泌細胞は一過性に脱分極をおこす。これと膜の電気抵抗の測定から、基底膜側のイオン流と分泌との関係について推論を下している。

これらのことから、本論文は学位に値するものと審査した。