

## 最近のトピックス

### ペプチド性伝達物質研究の最近の進歩

新潟大学歯学部歯科薬理学教室

鈴木 暁 俊

頭記の標題は昭和59年3月、日本薬理学会総会(京都)で行なわれた大塚教授(東京医科歯科大学医薬理)の特別講演である。大塚教授は昨年上記の研究テーマで、日本学士院賞を授与された事で記憶に新しいが、彼は Substance P (P 物質) が上行性ニューロンの伝達物質である事を、1972年に世界に先がけて証明したその人であり、1975年に enkephalin を発見した英国の Dr. Kosterlitz と並び称せられるものである。

求心性知覚神経の伝達は、歯科医学でも最大の関心事であり、P 物質が中枢での痛みの伝達物質である事、エンケファリンがその生理的抑制物質である事が今や完全に確立された。この2つの物質が、奇しくも共にペプチド性伝達物質として登場したのであった。

1931年、von Euler は蛙の脊髄後根中に Sub. P を発見した。しかしこのような大きな分子(ペプチド)が伝達物質として受け入れられるためには、40年がかかるのであった。1971年、東大から医科歯科大に来た大塚教授は、「温血動物の Sub. P は、より下等の冷血動物の physalemin (南米蛙の皮膚より抽出された) に相当するものであろう」という、東大分析化学の中島教授の示唆を得て、当時すでに合成されていたフィサレミンを用いて、これを蛙の後根ニューロンに適用し、脊髄後角の介在ニューロンに、ゆっくりとした興奮性の脱分極(slow EPSP)の生じる事を証明した。

同じ年に、米国の Dr. Lieman が Sub. P は11ケのアミノ酸から成ることを発表した。大塚教授は、この構造とフィサレミンとの類似を見て、直ちに Sub. P が脊髄ニューロンの強力な興奮性物質である事を理解した。

1972年、大塚らは、自分達の手で牛の後根から抽出したペプチドが、フィサレミンと同様の slow EPSP を生じる事を示した。同じ年の7月、サンフランシスコでの国際薬理学会で、大塚教授は中枢の抑制物質 GABA について招待講演を行なったが、その後半で、目下進行中の Sub. P の話をして多大の反響を呼び起こし、彼はそれ以来 Mr. Substance P と呼ばれた。大塚教授は、その足で Dr. Lieman に会って貴重な合成 Sub. P を 200 μg 貰って帰国し、直ちに実験して、Lieman の合成 Sub. P が、前記の牛の後根抽出の Sub. P に他ならない事が示された。

ある物質が伝達物質として完全な資格を得るために

は、①存在 ②作用 ③放出 ④合成 ⑤分解、が証明されなければならない。

1974年、高橋・大塚らは、微量化学的方法で猫の脊髄後角の膠様質(一次ニューロンの終末)に Sub. P が高濃度に存在し、一次知覚ニューロンの切断で、これが減少する事を示した。従って一次ニューロンは、Sub. P ニューロンである事が確認された。

これで、存在と作用が証明されたが、③の放出の証明に困難を極めた。1976年になって、高速液クロマトラジオイムノアッセイの方法により、後根の電気刺戟で11ケのアミノ酸から成るペプチドが放出される事が、ようやく証明された。この Sub. P 放出は Ca 依存性である事も確められた。これでやっと3つの Criteria が満たされた。

1975年、英国アバジーン大学の Dr. Kosterlitz らによって脳内モルヒネ様物質、即ち鎮痛作用を持つ脳内 opioid peptides, enkephalin が発見された。この物質は5ケのアミノ酸ペプチドであり、世界を驚倒させた。この頃からペプチド性伝達物質の研究は猛烈な勢いとなる。しかし、最早紙面がないので2、3の事をのべるとどめる。

Sub. P は伝導の遅い細い線維(20%)に含まれている。そして次のニューロンに slow EPSP を発生させる。この興奮は、Sub. P 拮抗薬(L-Baclofen)で抑制される。

圧受容体から延髄弧束核を経て生じる呼吸興奮反射は、Sub. P が伝達物質である。

有名な、皮膚の軸索反射による血管拡張は、1936年 Dale が Ach によると考え、Dale's principle として知られているが、これは今やはっきりと Sub. P が伝達物質である。

Sub. P レセプターは diencephalon に多い。

Sub. P 類似のペプチドが多数知られてきた。ニューロキニン α, β, (Substance K) などで、Sub. P はタヒキニンファミリーの一つのペプチドである。これはエンケファリンが opioid family の一つのような関係にある。

エンケファリンは Sub. P の放出を抑制している。Sub. P は痛みの伝達物質の一つと考えられている。Sub. P 拮抗薬が鎮痛作用をもっている。ピンチ刺戟で Sub. P が放出される。しかし痛みの伝達物質は一つではない。現在20種以上のペプチドが neurotransmitter として名のりをあげている。以上、1時間の講演のほんの一部を抄出した。