

氏名	河野 雅 弘
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第2919号
学位授与の日付	平成7年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	ESR demonstration of nitric oxide production from nitroglycerin and sodium nitrite in the blood of rats (ラットの血液中で、ニトログリセリンと亜硝酸ソーダから産生される一酸化窒素 ($\cdot\text{NO}$) の ESR による証明)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 産賀 敏彦 教授 庄盛 敏廉

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

In vivo, in vitroの条件下でニトログリセリン (NTG) 錠剤と作用させたラットの血液から、一酸化窒素 ($\cdot\text{NO}$) とヘモグロビン (Hb) の結合したニトロシルヘモグロビン (Hb-NO) の ESR スペクトル (77K) を観察することに成功した。同様の結果を亜硝酸ソーダでの反応でも得た。ESRの信号情報であるg値と超微細結合定数 (hfcc) により、5配位と6配位構造を持つHb-NOの存在が明らかにされた。血液中のHb-NOの生成は、腹腔内に投与したNTG濃度依存的に増加し、NTGから $\cdot\text{NO}$ が生成することが直接証明された。投与量を増やすと、初期に6配位化合物が、時間が経過すると5配位化合物が生成した。舌下投与の場合、Hb-NOの最大濃度は投与されたNTG濃度の30%以上となり、腹腔内投与より効率の良いことが示された。また、血液とNTG溶液との反応過程でメトヘモグロビンとメトヘモグロビンの酸化物の生成が観測され、NOの生成過程に酸化的作用があることが示唆された。以上、血液中には、NTGと NaNO_2 と分解させ、 $\cdot\text{NO}$ を生成させる酵素あるいは蛋白の存在が明らかにされ、NTGの作用機序として、平滑筋細胞に取り込まれた後、 $\cdot\text{NO}$ が生成し弛緩作用をしているとの説以外に、血液中での $\cdot\text{NO}$ の生成され、Hbによって運搬されている機構の存在が示唆された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はIn vivo, in vitroの条件下でニトログリセリン (NYG) 錠剤と作用させたラットの血液から、一酸化窒素 ($\cdot\text{NO}$) とヘモグロビン (Hb) の結合したニトロシルヘモグロビン (Hb-NO) の ESR スペクトル (77K) を観測することに成功し、同様の結果を亜硝酸ソーダでの反応でも得たものである。ニトログリセリンの作用機序として、平滑筋細胞に取り込まれた後、 $\cdot\text{NO}$ が生成し弛緩作用をしているとの説以外に、血液中での $\cdot\text{NO}$ の生成され、Hbによって運搬されている機構の存在が示唆された。

この研究は狭心症の特効薬として100年以上用いられてきたニトログリセリンの薬理作用について極めて有用な示唆を与えるものであり、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。