

医学博士大塚正徳君の「ペプチド性神経伝達物質、

とくにP物質の研究」に対する授賞審査要旨

神経伝達物質とは神経系において細胞間の情報伝達を行うメッセンジャーであって、脳機能を理解する上で基本的な物質であるばかりでなく、その研究は薬物の開発、疾病原因の解明など応用分野とも直結している。

神経伝達物質として現在までに知られているものは、(一)アミン類、(二)アミノ酸、および(三)ペプチドの三種に分類される。第一群に属するアセチルコリンとノルアドレナリンは古典的伝達物質として今世紀前半に発見されたもので、末梢神経系においては主役を果たしているが、中枢神経系における役割は比較的小さいことが分っている。従って、これ以外の新しい伝達物質の発見を目指して多くの研究が行われてきた。

大塚正徳君は一九六四年以来、一貫して新しい神経伝達物質の探索、発見にとり組み、数々の重要な業績を挙げた。まず、一九六六年ハーバード大学 Kuffler 教授の許に留学中に、甲殻類の抑制性神経から刺激に応じてガンマ・アミノ酪酸が放出されることを見出した。これはガンマ・アミノ酪酸が抑制性伝達物質であることを確立した歴史的にも重要な研究として高い評価を受けている。ガンマ・アミノ酪酸はアミノ酸の中では現在、伝達物質として確立している唯一のものであって、中枢神経系の各所において主要な抑制性伝達物質として働いていることが知られている。

大塚君の最も重要な業績はP物質 (substance P, SP) と呼ばれるペプチドが神経伝達物質として働いていることを発見し、これによってペプチド性神経伝達物質の概念を確立したことである。P物質は半世紀前の一九三一年に von Euler 教授らによって見出されたペプチドであって、その構造は次の通りである。

H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ (Chang, Leeman & Niall, 1971)

しかし、P物質の機能はその発見以来長い間、謎に包まれていた。

一九七二年頃、大塚君は感覚を末梢から中枢神経系に伝える一次知覚神経の伝達物質を明らかにすることを目論み、このためには一次知覚神経線維によって構成されている脊髄神経後根を抽出し、抽出物中から脊髄ニューロンを興奮させる物質を探索すればよいと考えた。このような考えに基づいて同君らはウシ後根を抽出し、その中に興奮性ペプチドが存在することを見出し、次いでこれがP物質に他ならないことを証明した。これと同時に同君は合成P物質を脊髄ニューロンに適用し、これが極めて低濃度で興奮作用を示すことを発見した。この発見は当時としては意外な結果であって、それまではP物質は神経細胞に対して無作用であると信じられ、それ故に伝達物質ではあり得ないと考えられていたのである。一九七二年に発表された大塚君の論文は単にP物質が一次知覚ニューロンの伝達物質であることを強く示唆したに止まらず、その後のペプチド性伝達物質の分野の発展の端緒となったものである。

P物質が一次知覚ニューロンの伝達物質であるとする大塚君らの考えは、直ちに一般の認めるところとはならず、多くの批判にさらされたが、同君とその協力者は一九七二年以来一歩一歩証拠を積み重ね、現在ではP物質が伝達物質であることは疑う余地のないものとなった。大塚君らによって示された証拠を要約すると次の通りである。(一)P物

質は $10^{-6}M$ の低濃度で強い脊髄ニューロン興奮作用を示す。(二)後根刺激によって脊髄からP物質が放出される。(三)脊髄後角の一次知覚ニューロンの神経終末中にP物質が濃縮されている。(四)後根刺激によって反対側の前根から記録される時間経過のおそい反射電位が、最近合成されたP物質拮抗物質 [D-Arg¹, D-Pro², D-Trp^{3,6}, Leu⁴]-SP によって抑制される。(五)P物質の枯渇を起こすことが知られている蕃椒(とうがらし)の成分カプサイシンを脊髄に適用した後には、上記の反射電位は消失する。(六)一次知覚線維の一部は交感神経節において側枝を出し、アドレナリン作動性ニューロンとの間にシナプス結合を作っているが、この場所においてP物質は時間経過のおそい興奮性シナプス後電位の伝達物質として働いている。

このようにしてP物質は完全な証拠を揃えた最初のペプチド性伝達物質となった。P物質は脊髄に入る一次知覚神経線維の約二〇%中に含まれ、興奮性伝達物質として機能していると考えられているが、この他に中枢および末梢神経系にひろく分布し、同じような働きをしていると思われる。

神経系に多数見出されるペプチドは神経ペプチドと総称され、最近の神経科学における最大のトピックとなっているが、その中でも一九七五年に Hughesらによって発見されたエンケファリンは、モルヒネ様の作用をもつ内在性ペプチドで、この分野の大きな興味を中心となっている。大塚君とその協力者は、交感神経節において、コリン作動性シナプス伝達に対するシナプス前抑制がモルヒネおよびエンケファリンの特異的拮抗薬であるナロキソンによって遮断されることを示した。この結果はエンケファリンまたはこれに近縁のペプチドが抑制性伝達物質として働いていることを初めて立証したものである。

ペンチド性神経伝達物質はおそらく一〇—二〇種あるいはそれ以上もあると推定されているので、これを加えることによって神経伝達物質の数は以前に信じられていたより遙かに多いものと考えられるに至り、伝達物質の概念に变革もたらされつつある一方、臨床医学との関連においても発展が大いに期待されている。大塚君はP物質およびエンケファリンの伝達物質としての機能を解明することによって、この急速に発展しつつある重要な分野において先駆的役割を果たしたのである。

同君は神経伝達物質の分野において現在最も活躍している研究者の一人として国際的にも高い評価を受け、多数の国際学会から招待されている。また、同君の「神経伝達物質の研究」に対して、昭和四七年山路自然科学奨学賞が、また昭和五二年に武田医学賞が与えられている。

一、主要な論文目録

- 1) M. Otsuka, L.L. Iversen, Z.W. Hall and E.A. Kravitz: Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.*, **56**: 1110-1115 (1966).
- 2) M. Otsuka, E.A. Kravitz and D.D. Potter: Physiological and chemical architecture of a lobster ganglion with particular reference to gamma-aminobutyrate and glutamate. *J. Neurophysiol.*, **30**: 725-752 (1967).
- 3) M. Otsuka, K. Obata, Y. Miyata and Y. Tanaka: Measurement of γ -aminobutyric acid in isolated nerve cells of cat central nervous system. *J. Neurochem.*, **18**: 287-295 (1971).
- 4) S. Konishi and M. Otsuka: Actions of certain polypeptides on frog spinal neurons. *Japan. J.*

Pharmacol., 21: 685-687 (1971).

- 5) M. Otsuka, S. Konishi and T. Takahashi: The presence of a motoneuron-depolarizing peptide in bovine dorsal roots of spinal nerves. Proc. Japan Acad., 48: 342-346 (1972).
- 6) M. Otsuka, S. Konishi and T. Takahashi: A further study of the motoneuron-depolarizing peptide extracted from dorsal roots of bovine spinal nerves. Proc. Japan Acad., 48: 747-752 (1972).
- 7) M. Otsuka: γ -Aminobutyric acid in the nervous system. In: The Structure and Function of Nervous Tissue, Vol. 4, ed. G.H. Bourne, Academic Press, pp. 249-289 (1972).
- 8) M. Otsuka: γ -Aminobutyric acid and some other transmitter candidates in the nervous system, In: Pharmacology and the Future of Man. Proc. 5th Int. Congr. Pharmacology, Vol. 4, Karger, pp. 186-201 (1973).
- 9) S. Konishi and M. Otsuka: The effects of substance P and other peptides on spinal neurons of the frog. Brain Res., 65: 397-410 (1974).
- 10) T. Takahashi, S. Konishi, D. Powell, S.E. Leeman and M. Otsuka: Identification of the motoneuron-depolarizing peptide in bovine dorsal root as hypothalamic substance P. Brain Res., 73: 59-69 (1974).
- 11) M. Otsuka and S. Konishi: Electrophysiology of mammalian spinal cord *in vitro*. Nature, 252: 733-734 (1974).
- 12) S. Konishi and M. Otsuka: Excitatory action of hypothalamic substance P on spinal motoneurons of newborn rats. Nature, 252: 734-735 (1974).
- 13) T. Takahashi and M. Otsuka: Regional distribution of substance P in the spinal cord and nerve

- roots of the cat and the effect of dorsal root section. *Brain Res*, **87**: 1-11 (1975).
- 14) Y. Miyata and M. Otsuka: Quantitative histochemistry of γ -aminobutyric acid in cat spinal cord with special reference to presynaptic inhibition. *J. Neurochem*, **25**: 239-244 (1975).
 - 15) M. Otsuka, S. Konishi and T. Takahashi: Hypothalamic substance P asacandiate for transmitter of primary afferent neurons. *Fed. Proc.*, **34**: 1922-1928 (1975).
 - 16) M. Otsuka and S. Konishi: Substance P and excitatory transmitter of primary sensory neurons. *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **40**: 135-143 (1976).
 - 17) M. Otsuka and S. Konishi: Release of substance P-like immunoreactivity from isolated spinal cord of newborn rat. *Nature*, **264**: 83-84 (1976).
 - 18) M. Otsuka and T. Takahashi: Putative peptide neurotransmitters. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **17**: 425-439 (1977).
 - 19) M. Otsuka and S. Konishi: Electrophysiological and neurochemical evidence for substance P as a transmitter of primary sensory neurons. In: *Substance P*, ed. U.S. von Euler and B. Pernow. Raven Press, pp. 207-214 (1977).
 - 20) M. Otsuka: Substance P and sensory transmitter. In: *Advances in Neurochemistry*, Vol. 2, ed. B.W. Agranoff and M.H. Aprison, Plenum Press, pp. 193-211 (1977).
 - 21) S. Konishi, A. Tsunoo and M. Otsuka: Substance P and noncholinergic excitatory synaptic transmission in guinea pig sympathetic ganglia. *Proc. Japan Acad.*, **55B**: 525-530 (1979).
 - 22) T. Jessell, A. Tsunoo, I. Kanazawa and M. Otsuka: Substance P: depletion in the dorsal horn of rat spinal cord after section of the peripheral processes of primary sensory neurons. *Brain Res.*

- 168: 247-259 (1979).
- 23) E. Theriault, M. Otsuka and T. Jessell: Capsaicine-voked release of substance P from primary sensory neurons. *Brain Res.*, **170**: 209-213 (1979).
 - 24) S. Konishi, A. Tsunoo and M. Otsuka: Enkephalins presynaptically inhibit cholinergic transmission in sympathetic ganglia. *Nature*, **282**: 515-516 (1979).
 - 25) H. Akagi, M. Otsuka and M. Yanagisawa: Identification by high-performance liquid chromatography of immunoreactive substance P released from isolated rat spinal cord. *Neurosci. Lett.*, **20**: 259-263 (1980).
 - 26) M. Otsuka and M. Yanagisawa: The effects of substance P and baclofen on motoneurons of isolated spinal cord of the newborn rat. *J. exp. Biol.*, **89**: 201-214 (1980).
 - 27) S. Konishi, A. Tsunoo, N. Yanaiara and M. Otsuka: Peptidergic excitatory and inhibitory synapses in mammalian sympathetic ganglia: Roles of substance P and enkephalin. *Biomed. Res.*, **1**: 528-536 (1980).
 - 28) S. Konishi, A. Tsunoo and M. Otsuka: Enkephalin as a transmitter for presynaptic inhibition in sympathetic ganglia. *Nature*, **294**: 80-82 (1981).
 - 29) M. Otsuka, S. Konishi, M. Yanagisawa, A. Tsunoo and H. Akagi: Role of substance P as a sensory transmitter in spinal cord and sympathetic ganglia. In: *Substance P in the nervous system* (Ciba Foundation Symposium 91), ed. R. Porter and M. O'Connor, Pitman, pp. 13-34 (1982).
 - 30) A. Tsunoo, S. Konishi, and M. Otsuka: Substance P as an excitatory transmitter of primary afferent neurons in guinea-pig sympathetic ganglia. *Neuroscience*, **7**: 2025-2037 (1982).

- 31) M. Yanagisawa, M. Otsuka, S. Konishi, H. Akagi, K. Folkers and S. Rosell: A substance P antagonist inhibits a slow reflex response in the spinal cord of the newborn rat. *Acta Physiol. Scand.*, **116**: 109-112 (1982).