

氏名	小林 征雄 こばやし まさお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第111号
学位授与の日付	昭和48年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	アスパラギン酸塩の拡散と膜透過に関する物理化学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 中垣正幸 教授 岡田壽太郎 教授 大崎健次

論文内容の要旨

アスパラギン酸塩は疲労回復作用，肝臓疾患治療，心臓疾患治療，低カリウム症治療，高アンモニア血治療等に幅広く使用されており，その薬理効果については，H. Laborit によって発見されて以来多数の報告がなされている。H. A. Nieper はこれらの種々の薬理効果を説明するために，アスパラギン酸塩は電解質輸送能力を有する化合物であると考えている。

著者はまずアスパラギン酸塩水溶液の物理化学的性質について研究し，さらに水溶液中における拡散およびウン水晶体カプセルにおける膜透過挙動を実験および理論の両面から明らかにするための研究を行なった。

まずアスパラギン酸塩の水溶液中における溶解状態を知るために，アスパラギン酸水素マグネシウム ($\text{Mg}(\text{HAsp})_2$) 水溶液に種々の有機溶媒を添加したときの溶解度および相平衡について研究した。その結果相分離を起す強さはアセトン > n-プロパノール > エタノール > メタノールの順であって，これらの有機溶媒により $\text{Mg}(\text{HAsp})_2$ の水和層が影響を受け相分離を起すことを結論した。また水溶液中において Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Ca^{2+} 等の金属イオンとアスパラギン酸イオンの結合状態を知るために導電率を測定した。その結果，これらのイオンの添加量が大きい場合には水溶液中で正，中性，負の電荷を有する三種類のイオンが形成されることが推論された。なおアスパラギン酸イオンとの相互作用の強さは $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Ba}^{2+} \cong \text{Sr}^{2+}$ の順であった。

次にアスパラギン酸塩の拡散および生体膜透過現象を理解するための理論的研究として，電解質溶液論の立場から，多数の強電解質が共存する水溶液において各イオンの輸送をあらわす微分方程式を誘導し，デジタル電算機によりこの微分方程式を数値的に解く方法を考案した。また上記微分方程式と非平衡熱力学における現象論的拡散式との関連性を明らかにし，微分方程式を解いて得られた現象論的拡散係数の計算値は，文献の実測値と良く一致することを示した。そこでさらに計算を拡張し，電解質混合溶液中における i イオンの見掛けの拡散係数と，ある標準電解質 pq の拡散係数の比 Ri/pq を用いて計算結果を整

理した。その結果、たとえば陰イオンを共通とする二種類の一価一価電解質を混合すると易動度の大きい陽イオンはより速く、また易動度の小さい陽イオンはより遅く拡散すること、また陰イオンを共通とする二価一価および一価一価電解質の混合溶液中では、陰イオンの易動度が相対的に小なる場合は、二価陽イオンは濃度勾配に逆って拡散し、逆拡散を起すことなどを結論した。また電解質の拡散係数についての Haskell の式を、活量係数の濃度依存性に関する補正因子を導入して一般化した。

以上はイオンが非荷電膜を通過する場合についての取扱いであるが、通常生体膜は荷電を有している。イオンが生体膜を通過する場合、膜溶液と bulk 溶液との間に Donnan 平衡が考えられる。したがってまず Donnan 平衡に関する理論式を解き、イオンの分配および膜電位について理論的に研究した。またこの計算結果を用いて荷電膜のイオン透過性に関する理論的研究を行なった。その結果膜の荷電はイオンの透過性を抑制するのが普通であるが、条件によってはかえって透過性が増大する場合もあることを見出した。なお荷電膜のイオン透過性および膜電位についての計算値は文献値とかなり良く一致した。

次にアスパラギン酸の K^+ 塩と Mg^{2+} 塩の混合水溶液について、隔膜法による各イオンの拡散係数およびウシ水晶体カプセルに対する膜透過係数を測定し、かつ膜透過係数と拡散係数の比 f を求め、 $KCl-MgCl_2-H_2O$ の場合と比較した。その結果いずれの系においても K^+ イオンの拡散係数は $KHAsp$ または KCl が単独で存在する溶液中より混合電解質溶液中でより大なる値であり、 Mg^{2+} イオンの拡散係数は $Mg(HAsp)_2$ または $MgCl_2$ 溶液中より小さな値であることが認められた。またウシ水晶体カプセルに対する膜係数 f は $KHAsp-Mg(HAsp)_2-H_2O$ 系が $KCl-MgCl_2-H_2O$ 系より大きな値となることを見出した。これらの実験値は前述の理論的研究結果と良く一致したが、ウシ水晶体カプセルの膜透過については、 $HAsp^-$ イオンおよび Mg^{2+} イオンは膜中では溶液中より大きな易動度を持つと考えねばならぬことが結論された。

以上アスパラギン酸塩の溶解性、イオン間の結合性等を明らかにし、これらの物理化学的特性と拡散および膜透過の関連性を研究した。さらに電解質溶液中におけるイオンの拡散および膜透過挙動について理論的研究を行ない、一価イオンと共存する多価イオンは逆拡散を起す場合があること、膜荷電は適当な条件下ではかえってイオン透過を促進する場合もあることなどを結論した。また、アスパラギン酸イオンは塩素イオンに比し膜中での易動度が大きなることが認められた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生体膜の機能を解明する上で重要な、電解質の拡散と膜透過に関する研究を行ない、これを医薬品として広く用いられているアスパラギン酸塩の場合に応用したものである。

著者はまず、水溶液中におけるアスパラギン酸塩の溶存状態について研究すると共に、強電解質の拡散および膜透過に関する理論的研究を行ない、イオンの拡散係数に対する共存イオンの影響について検討し、多価イオンは濃度勾配にさからって逆拡散する場合があることを見出し、また膜透過において、膜荷電はイオンの透過を抑制するのが普通であるが、条件によっては、かえって透過を促進する場合もあることを見出した。次にアスパラギン酸のカリウム・マグネシウム混合塩に対するウシ水晶体カプセルの透過性について研究し、アスパラギン酸イオンおよびマグネシウムイオンは膜中で大きな移動度を有すると考えら

れることを結論した。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり，特にイオン輸送の研究の発展に寄与するところが大である。よって，本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。