

氏名	千 葉 剛 久 ち ば たけ ひさ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 62 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 7 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	実 験 糖 尿 病 に 対 す る 含 硫 化 合 物 の 影 響

論文調査委員 (主 査) 教授 山科郁男 教授 高木博司 教授 田中 久

論 文 内 容 の 要 旨

実験糖尿病とくにアロキサン糖尿病 (AD) に対しチオール化合物が有効であることはしばしば報告されているが、その作用機序については不明の点が多い。著者は実験糖尿病動物を使用して含硫化合物の影響を調べ、次の知見をえた。

- (1) モノチオール、チオエステル、スルフィド、ジチオール、ジスルフィド、スルホン酸など含硫化合物 45種の血糖下降作用のスクリーニングを行なった。その結果、血糖下降には遊離した SH 基を有していることが必要であり、チオエステルのように体内でチオールになりうるものも有効であった。ジスルフィドはやや血糖を上昇させる傾向を示した。
- (2) SH 化合物の血糖下降作用の機序を調べるために血糖と血液酸可溶性 SH, S—S 基量濃度との関係を検討した。AD 家兎にインシュリン (1.0単位/一羽), SH 化合物 (100mg/Kg) を投与すると血糖下降にともない SH, S—S 基量が増加する。S—S 化合物 (100mg/Kg) 投与では投与回数増加にともない血糖は上昇する傾向を示し、SH 基量は減少し、S—S 基量は増加した。
- (3) 血糖下降作用と血液中 SH, S—S 基量変動との関連性はインシュリンの遊離、あるいは分泌を促す化合物またはインシュリンと拮抗する化合物についても認められた。すなわち、血糖下降と共役して S—S 基量が増加するが、S—S 基量の増加そのものは直接血糖下降作用に関与していないと考えられる。
- (4) 糖類の細胞膜通過に対する SH, S—S 化合物の影響をみると、ともに促進効果が認められた。この効果は細胞膜通過の阻止機構を抑制する結果であり、単なる細胞膜のチオール—ジスルフィド交換反応によるものとは考え難い。
- (5) 血漿インシュリンは豚インシュリンと異なる様式で存在し、Antoniades は血漿インシュリンを生理的に活性のある遊離型 (F型) と不活性な結合型 (B型) とに分離している。正常と糖尿病とでは全血漿インシュリン量に大差はないが、糖尿病ではB型が多い点で正常とは異なるといわれている。著者は先ずB型の定量法を検討し、放射免疫学的測定法によっても横隔膜法同様に測定出来ることを見出し

た。これら2法を用いて家兎血漿インシュリンの変動を調べた。正常家兎にSH化合物を投与するとF型は120分後に増加し、B型は低下した。AD家兎の場合はF型は二つの時期に増加し、B型はこれに対応して減少している。F型の第1の増加は対応するB型の減少をとまなうことから、B型のF型への移行と考えられ、第2の増加は全インシュリン量が増加していることから、新たなインシュリンの産生と分泌によるものと考えられた。

- (6) 膵臓からのインシュリン遊離に対しSH化合物は遊離を促進し、S—S化合物、PCMBは促進しなかった。
- (7) インシュリンの生合成、分解にはインシュリン還元酵素系が関与している。ラット組織グルタチオン還元酵素活性はSH化合物投与で抑制されるが、S—S化合物では変化しなかった。インシュリン還元酵素系はSH、S—S化合物と共役してインシュリンの生合成、分解に関する調節機構として働いていると考えられる。

SH、S—S化合物は一方ではこの機構を通じてインシュリンの生合成、分解を調節するとともに、膵 β 細胞に作用してインシュリンの貯留、遊離に関与し、他方糖の膜通過を高めて組織への糖の利用の促進に重要な役割を果すものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

糖尿病の予防および治療の方法についてはなお多くの研究が必要とされるが、とりわけSH化合物はインシュリンの作用がしばしばそのS—S基の関与と関係づけられる為にとくに注目される物質である。

事実、二、三のSH化合物については糖尿病の発症を遅らせ、また血糖下降作用を示すなどの観察がなされている。しかし、用いられた化合物の種類も少なく、またその作用の機作に関する研究はほとんどなされていなかった。

本論文は主としてアロキササン糖尿病家兎を用い、SH化合物の糖尿病予防および治療効果とその作用機作について系統的に研究したものである。

まず、モノチオール、チオエステル、スルフィド、ジチオール、ジスルフィド、スルホン酸など、16種の新物質を含む45種の含硫化合物について血糖下降作用のスクリーニングを行ない、血糖下降に遊離SH基あるいはチオエステルのような潜在的SH基が有効であることを見出している。

SH化合物は血糖下降に伴って血中SH基量の減少と、S—S基量の増加をもたらしてその作用が、インシュリンと類似することが示されている。またSH化合物は膵臓からのインシュリンの分泌を促進し、さらに分泌されたインシュリンの血清中での存在状態にも影響を与え、生理的に活性な遊離型インシュリンの増加をもたすことも示されている。組織学的研究も行なわれ、SH化合物がインシュリン産生細胞をアロキササンによる破壊から保護する作用をもつことが示されている。

さらに、SH化合物は糖類の細胞膜透過を促進し、グルコキナーゼを活性化して細胞における糖の利用を促進する作用をもつことも示されている。

以上本論文は従来断片的、かつ現象的のみに研究されていたSH化合物の作用を系統的に研究して作用機作をほぼ明らかにしている。

SH 化合物の生体に対する作用は広範囲に及ぶが、実験糖尿病に関する以上の知見は糖尿病の予防および治療に対する SH 化合物の有効性を示唆し、薬学上貢献するところが大きい。

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定する。