【137】

氏　名	井　上　喜　久　子（いの うえ き く こ）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	論医博第553号
学位授与の日付	昭和49年1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	**O-Benzoylthiamine に関する研究**
論文調査委員	（主査）教授 桂　英輔　教授 藤原元典　教授 佐野晴洋

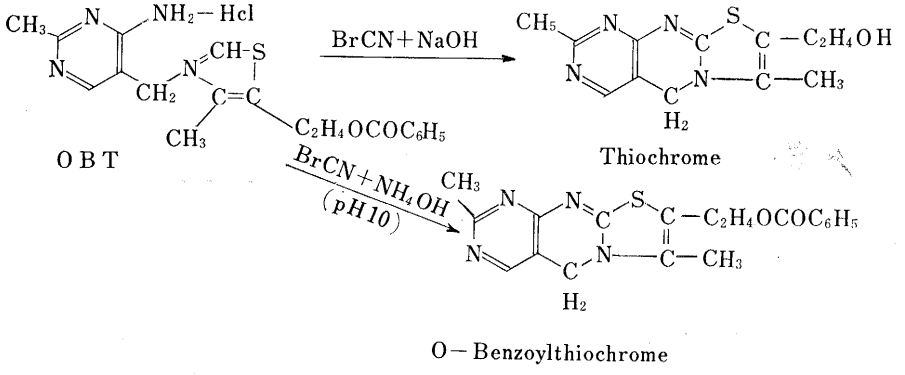
論　文　内　容　の　要　旨

白米を主食とする日本人にとって V. B_1 の補給は重要なことであり，我々の研究室で allithiamine が発見されて以来，この特性に類似した腸管より易吸収性の多くの B_1 誘導体が合成されている。このような物質の中で Benzoyl 基を持っている Acylthiamine 類は生体内で分解され V. B_1 になるとき中間体として直接あるいは間接的に o-Benzoylthiamine (OBT) を経過するであろうことが多くの研究により明らかにされている。

著者はこの OBT の生体内での変化の経過を研究することが Acylthiamine 類を摂取した場合の生体に対する作用を知る上に重要な事と考え研究を行った。

著者は先づ OBT が従来の Thiochrome 反応によっては V. B_1 と区別出来ず，従って Acylthiamine 類の生体内での変化の経過にかんし，充分な研究が行えなかったので，そのてはじめに，分別定量法を発見した。ついでこれを利用して OBT の動物に対する毒性，生体内における代謝等について研究を行い興味ある以下の如き種々の成績をおさめた。

1) OBT 定量法の確立



藤原の発見した従来の BrCN-NaOH 法において NaOH の代りに NH_4OH を使用すると OBT から Benzoyl-thiochrome が産生され，しかもそれが醋酸エチルに容易に移行することを発見することによって従来の V. B_1 と OBT の分別定量法を確立した。

2) OBT の毒性

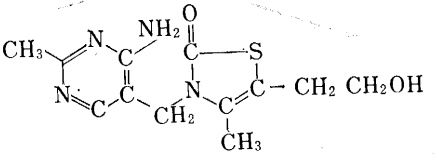
OBT のマウスに対する毒性は経口投与では腸管吸収があまりよくないためかその毒性は弱いが腹腔内注射では 150 mg/Kg，静脈内注射では対照に同条件で実験した V. B_1 110 mg/Kg TPD 350 mg/Kg に対して 20 mg/Kg という強い毒性のある事実を明らかにした。ウサギを用いた場合も静脈，動脈注射の場合 LD_{50} 10 mg/Kg，20 mg/Kg でかなり強い毒力を示した。

3) OBT の尿中排泄

OBT をウサギ，シロネズミに経口投与あるいは皮下注射した場合の尿中に排泄される OBT および V. B_1 量を測定した結果，いずれの場合も投与頭初の尿にかなりの OBT がそのままの型で排泄される事実を明らかにした。

4) 動物組織による酵素分解

各種動物（ヒト，ウサギ，シロネズミ，マウス）の血液あるいは諸臓器（肝臓，腎臓，脳，心臓）の酵素的 OBT 分解力を臓器磨砕液による OBT の B_1 への還元によって測定した。その結果，動物の種類及び臓器の別によってその分解力が非常に異ることを知った。特にシロネズミでは OBTの 分解力は殆んど肝臓にしか存在せずしかも OBT は V. B_1 のみに分解されるのでなく，その約80%が Thiochrome 反応陰性物質である V. B_1-thiazolone になる事実を確認した。



V. B_1-thiazolone

5) V. B_1-thiazolone のV. B_1 作用の検索

前項においてネズミの肝臓において OBT の大部分が V. B_1-thiazolone になる事実を知ったので，このものの動物に対する V. B_1 活性を知るためシロネズミに経口投与あるいは腹腔内注射投与し，その成長曲線，各臓器中 V. B_1量，トランスケトラーゼ活性等の測定を行った。その結果 V. B_1-thiazolone はシロネズミに対しては全く V. B_1 作用がないことを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

Allithiamine の発見を動機としてこの性質に類似した腸管易吸収性の V. B_1 誘導体が合成されているが，この中には，その代謝産物として O-Benzoylthiamine (OBT) を生ずるものが数種ある。本論文はこの OBT の定量法，毒性，体内代謝過程等を研究したものである。

1) OBT に BrCN ついで NH_4OH を加えると Benzoylthiochrome を産生し，このものが V. B_1 からできる Thiochrome と異り，醋酸エチルに移行する事実を発見し，従来不可能であった V. B_1 と OBT の鑑別定量法を確立した。

2) OBT を各種動物に経口あるいは非経口的に投与した場合の毒性は V. B_1 より強く，特に後者では10倍である。

3) OBT を動物に注射した場合にはその3分の1量が V. B_1 に変化せず，そのままの型で尿中排泄される。

4) 動物の諸臓器の OBT から V. B_1 への生成能力は動物によって大きな差があり，ラットが最も弱い。

5) ラット肝臓の酵素的 OBT 分解は特異的で，OBT の大部分を B_1-thiazolone にする。

6) 上記 B_1-thiazolone は動物に対して全く V. B_1 作用を発揮しない等を明らかにした。

以上本研究は数種の V. B_1 誘導体から生ずる OBT の代謝について新しい知見を加えたものである。よって，本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。