

氏名	加藤暉茂
	かとうてるしげ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第139号
学位授与の日付	昭和50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	齧菌類におけるサルファ剤の催奇形作用とその作用機序に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 高木博司 教授 山科郁男 教授 瀬崎 仁

### 論 文 内 容 の 要 旨

薬物の催奇形作用に関する最近の知見は、今まで有害作用はないと思われていた thalidomide が妊娠早期に服用すると胎児奇形をおこすと報告した1961年の McBride の警告以来行われた各種の実験的研究に負うところが多い。

Thalidomide のみならず、抗生物質、中枢薬剤、血糖降下剤など多数の化学物質、薬物についての実験的研究が行われ、それぞれ奇形発生の危険性に注意が払われるようになってきた。一般にある薬物がヒト胎児に対し催奇形作用があるか否かを決定することは極めて難しく、緻密な疫学的分析によっても確実な証明は困難なことが多いとされている。したがって動物実験からヒトの催奇形性を予測するという手段が取られるが、種属差の問題や基礎的知見の不足などのため、その予測も極めて難しい現状である。

抗菌性サルファ剤の催奇形作用については若干の報告があるが系統的な研究はほとんどなされていない。著者は新しい抗菌性サルファ剤である3, 6-dimethoxy-4-sulfanilamido pyridazine (CS-61) について、胎仔への影響を検討する機会を得、マウスおよびラットを用いて実験を行ったところ、本物質に催奇形作用のあることを発見した。40年の歴史をもつサルファ剤はその化学療法剤としての重要性と共に、そのために一連の類似性を有し、物理化学的、生物学的性格が比較的よく知られており、奇形発生機序検討の構造の材料として有用な薬物群のひとつであると思われるが、その齧菌類における催奇形作用についてはほとんど研究が行われていない。そこで著者は諸種サルファ剤の齧菌類に対する催奇形作用の検討を行うとともに、その作用機序についても追求し、以下に記すような新知見を得た。

#### I. 諸種サルファ剤のマウスおよびラットにおける催奇形作用

8種類の抗菌性サルファ剤、すなわち、sulfamonomethoxine, sulfadimethoxine, sulfamethomidine, sulfisomidine, sulfadiazine, sulfamethoxy pyridazine, sulfisoxazole 及び sulfanilamide, を妊娠マウス及びラットの器官形成期に投与し、催奇形作用の有無を検討したところ、ほとんどのサルファ剤に口蓋裂を主とする奇形誘発作用のあることを見出した。さらに、低用量投与時にみられた骨格変異 (skeletal varia-

tions) の発現頻度の上昇が高用量投与時に誘発される奇形作用の指標になりうることを指摘した。また、化学構造と催奇形作用との関連で、N<sub>1</sub>-異項環に-OCH<sub>3</sub>基の導入は催奇形作用を強め、-CH<sub>3</sub>基はその作用を減弱する傾向のあることを認めた。

## II. サルファ剤の催奇形作用と母体血中濃度及び胎仔内濃度との相関

サルファ剤の妊娠早期及び中期における胎盤通過の事実をその催奇形作用との関連でより詳しく追究する目的で、pyrimidine 環置換をもつ4種類のサルファ剤について、ラットの器官形成期に母体血中濃度及び胎仔内濃度を経時的に測定したところ、催奇形作用と胎仔移行性の難易及び血中濃度の蓄積性には密接な関連性のあることを見出した。

## III. サルファ剤の経胎盤羊膜内直接注入による催奇形作用

血中濃度、胎仔内濃度と催奇形作用との関連から、ラットの器官形成期に大量の経口投与しても催奇形作用を認め得なかった sulfanilamide について、その原因は胎仔内濃度が催奇形閾値量に到達しないためと推定し、経胎盤羊膜内直接注入を試みた。その結果、sulfanilamide の催奇形性を立証し、抗菌性サルファ剤の共通の性質として、マウスおよびラットに対して催奇形作用をもつことを明らかにした。

## IV. サルファ剤のラット胎仔肝リゾゾームに及ぼす影響

奇形学の領域において、ある種の薬剤の催奇作用機序をリゾゾームとの関連で把握しようとする動きがあるが、リゾゾームと先天異常との関連については系統的研究はほとんど知られていない現状である。そこで著者は pyrimidine 環置換基をもつ4種類のサルファ剤を妊娠ラットに投与することにより、胎仔肝のリゾゾームへの影響をしらべ、この効果と催奇形作用の強度との相関の有無を検討したが有意な関係は認められなかった。

## V. サルファ剤の催奇形作用に及ぼす葉酸代謝関連物質の影響

薬物による奇形発現機序に関し種々の実験結果が報告されているが、核酸及び蛋白合成に直接影響を及ぼす抗癌剤などの薬物をのぞいて、奇形発現機序の詳細はほとんど判っていない。薬物の奇形発現機序としては核酸、蛋白合成を阻害することにより細胞分裂に影響を与えるか、栄養素ないしは基質の不足またはエネルギー代謝の阻害などにより間接的細胞分裂に影響を及ぼすことで、異常細胞分裂(異常増殖、分裂抑制)をおこし、表現型としての奇形を発現するものと考えられる。著者はサルファ剤の抗菌作用機序との関連から、プリン代謝に関与する葉酸を中心として、その催奇形作用機序の解明を試みた。

すなわち、para-aminobenzoic acid (PABA)、葉酸をはじめ、葉酸代謝に関与するテトラヒドロ葉酸、ascorbic acid、nicotinamide、pyridoxine を用い、サルファ剤によるマウスの催奇形作用との関連を検討した。サルファ剤による奇形はPABA及び葉酸では防御できなかったため、単純な葉酸欠乏による奇形誘発ではないと推論した。一方、テトラヒドロ葉酸及び nicotinamide はサルファ剤の催奇形作用に対し著明な防御効果を示し、さらに、ascorbic acid 及び pyridoxine にもある程度の防御効果が認められた。防御の機序として、NAD 及び pyridoxal phosphate あるいは ascorbic acid が葉酸の活性型であるテトラヒドロ葉酸を中心とする葉酸代謝系機能の賦活化をおこすと理解される。

以上に述べたように、サルファ剤の催奇形作用はその抗菌作用機序とは異なり、テトラヒドロ葉酸を中心とする葉酸代謝系の機能低下によるものであり、その結果、プリン塩基合成抑制に基ずく補酵素欠乏

によりエネルギー代謝障害をもたらし、それが胚における正常な細胞分裂に影響を及ぼすものと推論した。

### 論文審査の結果の要旨

抗菌剤として広く用いられているサルファ剤が鶏胎仔に対して催奇形作用を示することはすでに知られていたが、哺乳動物の胎仔についての系統的な研究はほとんどなされていなかった。

著者は新しいサルファ剤である、3, 6-dimethoxy-4-sulfanilamidopyridazine (CS-61) についてマウスおよびラットの胎仔への影響を検討したところ、本化合物に催奇形作用のあることを見出した。そこで市販サルファ剤8種についても、その催奇形作用の有無を検討したところ、sulfisomidine と sulfanilamide を除く6種、すなわち sulfamonomethoxine, sulfadimethoxine, sulfamethomidine, sulfamethoxypyridazine, sulfadiazine, sulfisoxazole が、大量投与時に口蓋裂を主とする奇形を誘発することを見出した。その際低用量投与時にみられた骨格変異 (skeletal variations) の発現頻度上昇が、高用量投与時にみられた催奇形作用の予知の指標になりうることを指摘した。

サルファ剤の母体中の血中濃度および胎仔内濃度を経時的に測定し、奇形誘発には一定量以上のサルファ剤が胎仔内に移行することが必要であることを明らかにした。また経口投与で奇形を発現しなかった sulfanilamide について、これを羊膜内に直接注入したところ、明らかに口蓋裂をきたすのを認め、本剤が経口投与で奇形を発現しないのは、胎仔への移行量が少ないことによることを明らかにした。

さらに著者はサルファ剤の催奇形作用の発現メカニズムについて追求し、その奇形はパラアミノ安息香酸 (PABA) または葉酸の前投与により防止できなかったが、テトラヒドロ葉酸およびニコチンアミドの前投与により防御できることを見出した。またL-アスコルビン酸やピリドキシンにもある程度の防御効果を認めた。これらの事実から、著者は、サルファ剤の催奇形作用はテトラヒドロ葉酸を中心とする葉酸代謝系の機能低下によるものであり、その結果プリン塩基合成にもとづく補酵素およびヌクレオチド欠乏をきたし、正常な細胞分裂が抑制されるものと推論した。

以上の知見はサルファ剤のけつ菌類における催奇形作用について極めて有意義な新知見を加えたものである。

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。