

氏 名	足 立 幸 彦 あ だ ち ゆ き ひ こ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 478 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Influence of Drugs and Chemicals upon Hepatic Enzymes and Proteins (薬物等による肝酵素, 蛋白合成誘導の研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 村 地 孝 教 授 沼 正 作 教 授 内 野 治 人

論 文 内 容 の 要 旨

動物の内因性, 外因性生体活性物質の代謝は, 肝が中心的役割を演じている。外因性活性物質の代表である薬物の肝への摂取には, 肝上清 (S) 分画の結合蛋白が, 又肝内の薬物代謝にはミクロソーム (M) 分画の薬物代謝酵素 (=チトクローム P450 (CP450)), グルクロン酸転移酵素 (GT), および一部は S 分画の酵素が関与している。M分画やS分画の上記酵素や蛋白は, いくつかの薬物の投与でその合成が誘導される。これら薬物は一般に酵素誘導剤と呼ばれるが, 分子構造上にも, 又薬理作用上にも, 相互に関連のない各種薬物やホルモンが含まれ, 肝細胞内において, 酵素誘導現象が分子レベルで如何に起るのかについての知見は少ない (参考論文12, 18)。酵素, 蛋白の誘導現象は, 生物学において蛋白合成機構解明上重要な現象であり, 又臨床医学において 薬効の変化, 薬物の相互作用等を通じて大きな影響をおよぼしている。上記誘導現象の解明の一助にせんとして, 以下の実験を行なった。

バルビツール酸誘導体として フェノバルビタール (PB), N-フェニルバルビツレート 3 種 (5 位側鎖 $(C_2H_5)_2$ を NPB I, 同 $H(C_4H_9)$ を NPB II, 同 $H(C_2H_5)$ を NPB III と呼ぶ), N-サイクロヘキシルバルビツレート 3 種 (5 位側鎖 $(C_2H_5)_2$ を NCB I, $H(C_4H_9)$ を NCB II, $H(C_2H_5)$ を NCB III と呼ぶ) の 7 種を用意した。体重約 100 g のウィスター系雄白鼠に, 上記薬物を 1 週間経口投与, 又は 5 日間皮下注射し, 脱血屠殺後, 肝の M分画, S 分画を分離し, 肝重量, M分画の蛋白量, CP450, チトクローム $b_5(Cb_5)$, アニリン水酸化酵素 (AH), アミノピリン脱メチル化酵素 (AD), GT, および S 分画の蛋白量, リガンディン (Y分画) と Z 分画のスルフォプロモフタレイン (BSP) 結合能の変化を観察した。更に肝細胞電顕像の変化も合わせて観察した。経口, 皮下何れの投与方法でもほぼ同様の結果を得た。以下皮下注射成績について述べる。肝重量は PB, NPB I, NCB I 各群で増加, NCB II 群で減少; M分画の蛋白量は PB 群で増加, NCB I 群で減少; CP450 量は PB 群, NPB I 群で増加, NCB II 群で減少; Cb_5 量は PB 群で増加, NCB II 群で減少; AH 活性は PB, NCB III 群で増加; AD 活性は PB 群で増加, NPB II, NPB III, NCB II 各群で減少した。S 分画のリガンディンの BSP 結合能は PB, NPB I, NCB II 各群で

増加, NPB III 群で減少; Z分画の BSP 結合能は有意の変化を認めなかった。肝細胞の電顕像 (NCB II 群以外で観察) では, 滑面小胞体 (SER) 増加が PB, NPB I, NCB II の各群で認められた。

要約すると, M分画では, PB に次ぎ NPB I が強力な酵素誘導能を示しているが, NPB II, NPB III, NCB I, NCB III による影響はほとんど無く, 逆に NCB II 投与で酵素活性低下が見られた。又 S 分画のリガンデインの BSP 結合能増加は PB, NPB I の他, NCB II でも認められ, M 分画と異なる変化を示した。従って次の事が結論される。

- (1) M分画とS分画の蛋白合成誘導は, 異なる機構により調節をうけている。
- (2) M, S 両分画において, バルビツール酸 5 位側鎖の種類, N位側鎖がフェニル基かサイクロヘキシル基かの違い, 更に両側鎖間の空間的位置関係と, バルビツール酸誘導体による酵素蛋白合成誘導との間に, 各々一定の関係が存在する。従って, 肝細胞内に, 薬物分子と接触しうる立体構造をもった, 誘導発現に必要な受容体の存在が推定される。
- (3) PB, NPB I および NCB II はいずれもギルバード症候群黄疸に有効であるが, その内, PB と NPB I とは GT 誘導が黄疸軽減の主因と考えられる。NCB II は GT 活性を抑制する。我々は最近, NCB II にアルブミン・ビリルビン結合の解離作用を見出しており, これが NCB II の黄疸軽減機序と考えている (参考論文 3)。

論文審査の結果の要旨

胆汁色素代謝異常症に対する Phenobarbital (PB) の黄疸軽減作用が, 肝の Glucuronyl transferase (GT) 活性の誘導によるという知見に立脚し, 薬物による肝酵素および蛋白合成の誘導に関する知見を得るため, PB とその誘導体の肝ミクロゾーム (M) 分画, 上清 (S) 分画での酵素および蛋白に及ぼす影響を追求した。PB とその誘導体として N-phenyl barbiturate 3 種, N-cyclohexyl barbiturate 3 種の計 7 薬剤をウイスター系ラットに投与し, 肝の M および S 分画の蛋白量, ^{60}Co 450' cytochrome b₅, アニリン水酸化酵素, アミノピリン脱メチル化酵素, GT, および S 分画蛋白量, Y 分画 (リガンデイン), Z 分画の BSP 結合能を測定した。その結果, M, S 分画においてバルビツール酸 5 位側鎖の種類, N 位側鎖が Phenyl 基か cyclohexyl 基かの違い, 両側鎖間の空間的位置関係と酵素, 蛋白合成誘導との間に, おおの一定の関係があること, M と S の各分画の蛋白合成誘導に, それぞれ異なる機構による調節をうけることなどの可能性を明らかにした。また黄疸軽減の作用機序として PB およびその誘導体に GT 活性誘導が主因となる他, ビリルビン・アルブミン結合の解離作用による機序も存在することを明らかにした。以上本研究は消化器病学の診療に資する所が大である。

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。