

氏 名	米 勢 政 勝 よね せ まさ かつ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 156 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 2 項 該 当
学位論文題目	ゼラチン、コンドロイチン硫酸混合膜の電解質透過性に関する 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 宇 野 豊 三
--------	----------------------	---------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

ムコ多糖は生体内で主に細胞間隙の結合組織に見い出されるが、遊離して存在するのではなく、蛋白質と結合したムコ蛋白として存在する場合が多い。ムコ蛋白は細胞間隙の水分調節、イオン分布および透過性の調節ならびに組織の線維化柔軟さの保持などの機能を有すると言われているが、その詳細は明らかでない。

ムコ多糖の一種である酸性ムコ多糖は硫酸基やカルボキシル基を有し、陽イオンとの結合性が強く、多くの水和水を有している。また酸性ムコ多糖は蛋白質と静電的に結合して複合体を形成する。酸性ムコ多糖のこれらの性質は物質輸送特にイオン輸送制御に関与すると考えられる。このような観点から、酸性ムコ多糖および蛋白質からなる膜の電解質透過性に関する研究は結合組織のイオン輸送制御に関する基礎研究として重要であり、さらに薬物の筋肉注射において、毛細血管への薬物の移行は結合組織中での移行過程が律速であることを考えると、薬学的見地からも重要である。

本研究では、蛋白質、酸性ムコ多糖混合膜の電解質透過性を明らかにするため、まずゼラチン膜およびコラーゲン膜を用い、蛋白質膜透過性の基礎研究を行った。次に、ゼラチンと酸性ムコ多糖の一種であるコンドロイチン硫酸 C とからなる混合膜の膨潤および電解質透過性の物理化学的研究を行った。

まず、第 1 編においては、種々の厚さを有する膜の透過性から膜内透過係数 P^* および界面透過速度定数 k が求まることを示し、熱不溶化ゼラチン膜の KCl 透過性を種々の条件下で研究した。膜透過性は膜の厚さ L が増加するに従い界面透過律速から膜内透過律速へ移行すること、また k は透過条件に依存するが P^* は依存しないことがわかった。次に P^* の膜の空隙率 ε 依存性を明らかにするため架橋度の異なるホルムアルデヒド浸漬ゼラチン膜における KCl , KSCN , K_2SO_4 の透過性を研究した。その結果 P^* と拡散係数の比で定義される見掛けの膜定数 f^* は ε が小さくなるに従い減少し、そして電解質間の差が顕著になった。 f^* の大きさは $\text{KSCN} > \text{KCl} > \text{K}_2\text{SO}_4$ の順であり、ゼラチンとの親和性の大きい溶質ほど f^* は大きいことがわかった。さらに、ゼラチン膜、コラーゲン膜および上皮をはく離したウシ水晶体膜（コラーゲ

ン様蛋白質から主に成る)の透過性の温度依存性を研究した。コラーゲン膜の f^* はゼラチン膜の結果の約2倍であり、ウシ水晶体膜の結果とはほぼ等しくなること、さらにウシ水晶体膜の上皮は重要な生物学的機能を有していることがわかった。次にゼラチン膜を用い、界面透過性を研究した結果、不攪拌層の厚さ δ は膜を隔てた溶液相の密度差およびその位置関係に依存し、密度の小さい溶液が膜の上方に位置する時 δ は非常に大きくなること、また攪拌によって取り除けない不攪拌層の厚さは 20μ であることがわかった。さらに、四級アンモニウム塩等の透過実験から、界面透過性は膜表面の架橋状態および溶質の種類にも依存することがわかった。

第2編においては、まずゼラチン、コンドロイチン硫酸混合膜の膨潤の pH 依存性を研究した。混合膜は異方性の膨潤を示し、さらにゼラチンのみからなる膜の結果とは逆に混合膜の膨潤は pH が小さくなるほど抑制されることがわかった。次に、ゼラチンとコンドロイチン硫酸が複合体を形成する酸性領域において、膜のコンドロイチン硫酸含有率 X_{chs} が膨潤に与える影響を研究した。その結果不溶性複合体形成によって膨潤は抑制され、その効果は X_{chs} が増加するほどまた pH が小さいほど大きくなること、さらに不溶性複合体形成は異方性膨潤には寄与せず、異方性膨潤は膜面に平行に並んだ分子の配向によることわかった。

第3編においては、まずゼラチン、コンドロイチン硫酸混合膜の電解質透過性の X_{chs} および ϵ 依存性を研究した。また、KCl 透過性の pH 依存性を研究し不溶性複合体形成は膨潤抑制効果のため f^* を減少させることがわかった。さらに、混合膜の荷電膜としての膜特性を明らかにするため、膜電位の測定を行い膜荷電密度 θ を求めた。まずホルムアルデヒド架橋ゼラチン膜について研究してのち、混合膜の膜電位の研究を種々の電解質溶液系で行った。混合膜の θ は負であり、 X_{chs} の増加とともに減少し、電解質依存性を示した。これらの結果から、コンドロイチン硫酸は K, Na, Li イオンより Ca, Mg イオンとの結合性が大きいと結論された。さらに、 θ の pH 依存性を研究した。最後に、混合膜の電解質透過性の X_{chs} および ϵ 依存性を細孔モデルを用いた荷電膜の電解質透過性の理論により検討した結果、KCl および CaCl_2 の f^* から求めた θ は膜電位より求めた値と一致した。さらに、膜定数 f と ϵ の関係は $\epsilon > 0.85$ では Mackie 等の理論式 $f = \left(\frac{\epsilon}{2 - \epsilon}\right)^2$ より求めた値とはほぼ一致すること、および相互作用係数 φ は混合膜の場合 $\varphi_{\text{CaCl}_2} > \varphi_{\text{KCl}}$ 、ゼラチン膜の場合 $\varphi_{\text{KSCN}} > \varphi_{\text{KCl}} > \varphi_{\text{CaCl}_2} > \varphi_{\text{K}_2\text{SO}_4}$ であり、膜と親和性の強い溶質ほど透過性が大きくなることがわかった。

以上の様に本論文においては、まずゼラチン膜、コラーゲン膜、ウシ水晶体膜の透過性を細孔モデルを用い検討し、膜内透過性は膜の空隙率、構造および膜と溶質との親和性に依存すること、また界面透過性は不攪拌層および膜表面層の性質に依存することを明らかにした。次にゼラチン、コンドロイチン硫酸混合膜の膨潤について組成および pH 依存性を研究し、不溶性複合体形成は膨潤を抑制することなどを明らかにした。さらに混合膜の電解質透過性および膜電位を研究し不溶性複合体形成は膜透過性を減少させること、および透過性、荷電密度のコンドロイチン硫酸含有率依存性を明らかにした。さらに荷電膜の電解質透過性の理論的考察から、混合膜の膜定数および相互作用係数などを求め膜特性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は生体膜の機能を考察する上で重要な荷電膜の電解質透過性をゼラチン・コンドロイチン硫酸混合膜を用いて物理化学的に研究したものである。

著者はまず種々の厚さのゼラチン膜を作成して膜の厚さと透過性の関係を研究し、膜透過を界面透過と膜内透過に分離して測定し、界面透過性は膜表面の架橋状態および透過物質の種類に依存することを明らかにした。次に種々の組成のゼラチン・コンドロイチン硫酸混合膜を作成して膜の膨潤度の pH 依存性などを研究し、この膜が著しい異方性膨潤を行なうこと及び不溶性複合体の形成が膨潤を抑制することを見出した。さらにこの混合膜の電解質透過性および膜電位ならびにその pH および膨潤度依存性を研究し、膜のコンドロイチン硫酸含量、膜荷電量、空隙率などの影響について論じた。またイオンと膜の間の親和性が大なるほど透過性が高いことを結論した。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり、特に膜透過研究の進歩に寄与するところ大である。

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。