

氏 名	駒 井 亨 こま い とおる
学位の種類	工 学 博 士
学位記番号	論 工 博 第 601 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 5 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	STUDIES ON ACTIVE TRANSPORT OF THIAMINE AND ANTITHIAMINE ACTION OF CHLOROETHYL- THIAMINE (チアミンの能動輸送およびクロロエチルチアミンの抗チアミン 作用の研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 井 三 郎 教 授 野 崎 一 教 授 倉 田 道 夫

論 文 内 容 の 要 旨

ダタミン B₁ (Thiamine) の 5- ヒドロキシエチル側鎖をクロロエチル基で置換した誘導体である Chloroethylthiamine (Cl-B₁ と略称) は鶏の盲腸上皮内に寄生するコクシジウム原虫 (*Eimeria tenella*) による疾病に対する予防及び治療の効果が優れているとともに、宿主動物である鶏に対しては生長を増進させるという、他の抗コクシジウム剤では見られぬ特長を持っている。本論文はビタミン B₁ の生体膜透過作用と、これにたいする Cl-B₁ の効果を研究することにより、その抗コクシジウム作用機序を解明し、さらに Cl-B₁ の鶏に対する発育促進効果を Cl-B₁ の代謝の面から究明したものであり、緒論及び3部9章より成っている。

本論第1部はビタミン B₁ の生体膜透過の機作についての研究を取り扱っている。第1章では白鼠小腸でのビタミン B₁ 吸収が能動輸送 (active transport) によって起こることを物理化学的研究法で証明し、さらに特異的な輸送担体の存在を示す結果を得た。

第2章では、この輸送系に対するビタミン B₁ の構造特性を種々の構造類似体の阻害能から検討し、ビタミン B₁ の構造の中でピリミジン部のアミノ基、チアゾール部の4級窒素が輸送系との間に重要な相互作用を持つことを明らかにした。

第3章では小腸以外の生体膜として白鼠の赤血球膜のビタミン B₁ 透過を検討し、この場合は促進拡散 (facilitated diffusion) により起こることを示した。

第2部では、抗コクシジウム剤として経口的に鶏に投与された Cl-B₁ の吸収、作用部位到達の過程が検討されるとともに、第1部で明らかにされたビタミン B₁ 透過系に対する Cl-B₁ の阻害作用に加えて、種々のビタミン B₁ 関与の生体反応における Cl-B₁ の効果を調べることにより、抗コクシジウム作用機序の解明を企てた。

第1章では、Cl-B₁ が薬剤として投与される濃度範囲では単純拡散 (simple diffusion) により吸収され、その吸収は小腸全般で行なわれるが、特に十二指腸で高いことを示した。

第2章では鶏小腸からのビタミン B₁ の吸収が白鼠の場合と同様に能動輸送によることを証明し、この吸収が Cl-B₁ により拮抗的に阻害されることを証明した。

第3章では、易吸収性の Cl-B₁ が、消化管末端に位置する盲腸を作用発現部位とする特殊性を考慮して、Cl-B₁ の経口投与時の盲腸への到達経路、到達量を調べて、本物質が消化管内腔を流下して盲腸内腔へ達し、さらに原虫の寄生する上皮組織に達することを明らかにした。

第4章では、Cl-B₁ の抗コクシジウム作用機序を解明するために、ビタミン B₁ の膜透過、ビタミン B₁ リン酸化酵素、ビタミン B₁ ピロリン酸エステル (TDP) を補酵素とする各種酵素系に対する効果を調べた。その結果、ビタミン B₁ の膜輸送に対してのみ Cl-B₁ が特異的に拮抗阻害作用を表わすことを明らかにし、さらに種々のビタミン B₁ 類縁体を比較して抗コクシジウム作用とビタミン B₁ 輸送阻害効果との間に密接な関連のあることを示した。これらの事実から、Cl-B₁ の抗コクシジウム作用が原虫のビタミン B₁ 吸収の阻害にもとづくものであるという結論を得た。

第3部では鶏に投与された Cl-B₁ の代謝産物を調べ、Cl-B₁ の生長促進効果の理由を解明している。即ち第1章では Cl-B₁ を鶏に経口又は非経口的に投与した後の尿中代謝物を同定、定量した結果、thiamine anhydride sulfoxide, thiamine anhydride, thiamine acetic acid 及びビタミン B₁ などより成ることを確認した。

第2章では鶏の種々の組織による Cl-B₁ の変化を検討し、Cl-B₁ の脱塩素反応によるビタミン B₁ への変化は主として小腸粘膜に存在する酵素により行なわれ、thiamine anhydride sulfoxide 及び sulfone は Cl-B₁ から非酵素的に生成した thiamine anhydride が肝臓のミクロゾームに局在する酸素添加酵素系により酸化されて生じたものであり、これらは非コクシジウム作用を持たないことを証明した。

論文審査の結果の要旨

Thiamine (ビタミン B₁) の 5-ヒドロキシエチル基を 5-クロロエチル基に換えた誘導体である Chloroethylthiamine (Cl-B₁) は鶏の盲腸上皮内に寄生するコクシジウム原虫 *Eimeria tenella* に対する予防、治療剤として有効であるとともに、宿主動物である鶏に対しては体重増加を促進させるという他の抗コクシジウム剤では見られない特長を持っている。

本研究は、最初にビタミン B₁ の生体膜透過の機構を検討した後、ビタミン B₁ の透過にたいする Cl-B₁ の作用、Cl-B₁ の生体内変化などを調べることにより、Cl-B₁ の抗コクシジウム作用機序と鶏の生長に対する促進効果の原因を明らかにしたものである。得られた結果は次の通りである。

(I) ビタミン B₁ の生体膜 (小腸、赤血球) 透過機作に関しては、白鼠及び鶏の小腸からの生理濃度のビタミン B₁ の吸収機構を ³⁵S 標識化合物を用いて *in situ* 結索ループ法及び *in vitro* 反転腸組織蓄積法により詳細に検討した。その結果、(1)飽和現象(2)濃度勾配に逆った移行(3)代謝エネルギーの要求性(4)温度への依存性(5)構造類似体による拮抗阻害現象が認められることから、輸送担体を介した能動輸送 (active transport) によることを明らかにした。一方、赤血球へのビタミン B₁ の輸送は(1)飽和現象(2)温度依存性(3)構造類似体による阻害(4)交換拡散を示したが、代謝エネルギーの関与がなかったことから促進拡散 (facilitated diffusion) であることを確めた。

(Ⅱ) Cl-B₁ は動物腸管及びコクシジウム原虫のビタミン B₁ 吸収を拮抗的に阻害することを示し、盲腸コクシジウムが高いビタミン要求性を持つことから、Cl-B₁ によりビタミン B₁ のとりこみを阻害されるために増殖が阻止されることを明らかにした。

(Ⅲ) 経口投与された Cl-B₁ が消化管内を移行し、生体内に吸収されて代謝され、糞尿中に排泄される経路を ³⁵S 標識 Cl-B₁ を用いて詳細に追跡した。その結果、鶏に投与した Cl-B₁ の約10%が盲腸へ移行し抗コクシジウム効果を発揮するとともに、十二指腸及び小腸各部から体内に吸収されるが、1部は小腸粘膜に存在する酵素によりビタミン B₁ に変化し鶏の体重増加を促進する原因となり、他は非酵素反応により thiamine anhydride となった後肝臓ミクロゾームに局在する薬物代謝に関与する酸素添加酵素系により sulfoxide, sulfone などになって尿中へ排泄されることを証明した。

以上要するに本論文は鶏の抗コクシジウム病防止剤として広く用いられている Chloroethylthiamine の有効性の理由を、化学構造及び物理化学的性質の面から明らかにしたものであり、学問上ならびに実用上寄与するところが少なくない。

よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。