



| | |
|--------------|--|
| Title | Flavonoidsに関する薬理学的研究 殊に糖代謝に於けるAdrenaline作用との関連について |
| Author(s) | 岡, 源郎 |
| Citation | 大阪大学, 1961, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/28449 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 岡 源 郎 |
| 学位の種類 | 薬学博士 |
| 学位記番号 | 第 221 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 36 年 7 月 20 日 |
| 学位授与の要件 | 薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | Flavonoids に関する薬理学的研究 殊に糖代謝に於ける Adrenaline 作用との関連について |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 羽野 寿 (副査) 教授 川崎近太郎 教授 上原喜八郎 |

論文内容の要旨

Rutin, Quercetin, Myricitrin 等の Flavonoids が毛細血管の脆弱性を改善し、高血圧症並びに動脈硬化症に効を奏することは、古くから臨床的に明らかにされ、又これら Flavonoids の薬理作用についても数多くの研究がなされてきた。

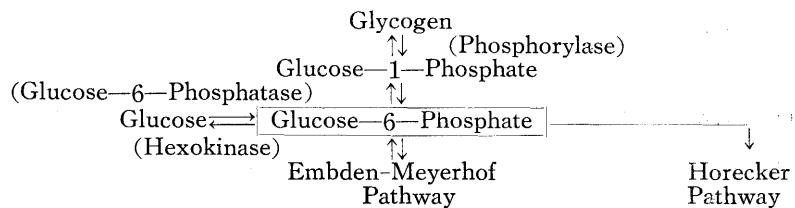
さて高血圧症に対する研究では Flavonoids によって血管壁の透過性に関与しているといわれる Hyaluronidase-作用が抑制されることが見出され、これが Flavonoids の血管強化作用の一機序とされている。しかし高血圧症の原因はもとより複雑で Flavonoids が高血圧症に利用される理由が、その血管脆弱性の改善只一つにあるか否かについては疑問の余地なしとしない。そこで私は Flavonoids が高血圧症、動脈硬化症に有効である作用機序を検索する目的で Flavonoids の一種 d-Catechin について一般薬理作用と高血圧症に関与していると考えられている Adrenaline, Acetylcholine, Histamine 等との関係並びにこれらの合成及び分解酵素系に対する影響を併せ検討し既に報告した。

翻って生体内での昇圧物質として Adrenaline を含むカテコールアミンの消長は重要な問題で、特に高血圧症の一つの原因が Adrenaline の過剰乃至その分解の障害にあることは明らかである。しかば Flavonoids が血管壁に存在する Hyaluronidase 一活性の抑制以外に生体内 Adrenaline に対して如何なる作用をもつかは極めて興味ある問題である。この種 in vitro の実験では Flavonoids が Adrenaline の酸化を抑制し Adrenaline 作用を増強することが知られているが、私は羽野らと共に in vivo 即ち Adrenaline による血圧上昇或は血糖上昇等はむしろ Flavonoids によって抑制されることを認めた。

そこで私は Flavonoids が Adrenaline 過血糖を抑制する点に着目し、これが作用機序を明らかにするとともに、更に生体内での Adrenaline-作用発現に Flavonoids が如何なる作用態度を示すかを窺おうとして、特に糖代謝系の諸酵素に対する Adrenaline 作用に及ぼす Flavonoids の影響について検索した。

使用した Flavonoids はその化学構造と作用との関連性を追求する必要から Myricitrin, Rutin, Quercetin, d-Catechin, Hesperidin, 3',4'-Methylendioxyflavonol, 3,3',4'-Triacetoxyflavone の 7 種を考えらんだ。

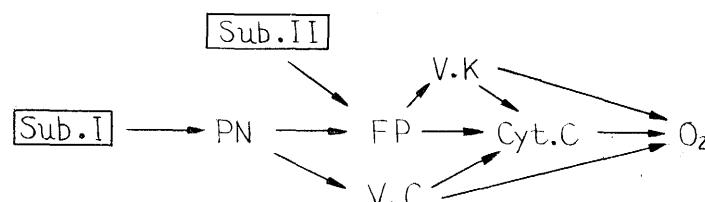
第1章 Phosphorylase, Glucose-6-Phosphatase, Hexokinase —活性に及ぼす Adrenaline 及び Flavonoids の影響に就いて



周知の如く Glycogen は Phosphorylase の作用で Glucose-1-Phosphate を経て Glucose-6-Phosphate となり、次で Glucose-6-Phosphatase によって遊離 Glucose となる。又遊離 Glucose は Hexokinase の作用により Glucose-6-Phosphate となり代謝される。従ってここにあげた三酵素の活性はそれぞれ血糖を調節する因子として重要なものである。私はまずこの三酵素に対する Adrenaline 及び Flavonoids の影響について検索した。

その結果 Adrenaline による血糖上昇作用は Adrenaline が Phosphorylase, Glucose-6-Phosphatase の活性を増強し Glycogen から遊離 Glucose の生成を増し、而も Hexokinase 一活性を抑制して Glucose の消費利用を抑制した結果であることを確認し、更に Flavonoids、特に 3', 4' 一位に OH 一基を有する Myricitrin, Rutin, Quercetin, d-Catechin 等の Flavonoids が Hexokinase 一活性を増強すること並びにこれら Flavonoids が Phosphorylase, Glucose-6-Phosphatase, Hexokinase 一活性に及ぼす Adrenaline の作用を減弱する作用のあることを新しく認め、これが Flavonoids の Adrenaline 過血糖抑制機序の一つであることを明らかにした。尚以上の糖代謝系の酵素を指標としての Adrenaline 一作用に対する Flavonoids の作用態度から Flavonoids が生体内で Adrenaline の作用発現に抑制的な役割を荷っているものと推察しうる。

第2章 主として呼吸酵素系に及ぼす Flavonoids 及び Adrenaline の影響に就いて



Sub. : Substrate
PN : Pyridine Nucleotide
FP : Flavoprotein

各種 Flavonoids をその化学構造からながめてみると、その多くは 3', 4' 一位に OH 基、3 位又は 5 位に OH 基、4 位にケト基を有し、従ってキノン形成、或は金属とのキレート形成能が考えられ Flavonoids の SH 酵素、金属酵素に対する作用、更に細胞内の酸化還元系への関与等が推察される。又 Adrenaline 過血糖の一因として TCA—cycle 系の基質酸化の阻害も考えられるので、本章では糖代謝の最終過程である TCA—cycle の系主として呼吸酵素を中心として、これに及ぼす Flavonoids の作用を検討し、その化学構造との関係並びにこれら酵素に対する Adrenaline 一作用に及ぼす Flavonoids の影響等について検索した。その結果

1 ラット肝ミトコンドリアによる TCA—cycle 基質類の酸化は Flavonoids によって抑制されたが、3', 4' 一位に OH 基を有する Quercetin, Myricitrin, d-Catechin, Rutin がその作用強く Hesperidin 或は 3', 4'-Methylendioxyflavonol, 3, 3', 4'-Triacetoxyflavone では殆んど影響はなかった。

2 Flavonoids は Green brei によるコハク酸々化を抑制したが、この抑制は V.C の添加で回復され、V.K₃ で回復されなかったことから Flavonoids の呼吸酵素系に対する作用部位としてフラビン酵素、cyt. C oxidase 等が考えられる。

Green brei によるコハク酸々化の KCN による抑制は V.K₃ の添加で回復したが、Flavonoids 添加では回復しなかったので V.K₃ の様に cyt. C の部位でのキノン形成による酸化還元反応への関与は考えられない。

次に Flavonoids 及び Adrenaline の脱水素酵素、フラビン酵素、cyt. C—oxidase—活性に及ぼす影響について検索した。

3 グルタミン酸脱水素酵素活性は Flavonoids の比較的低濃度で増強され高濃度では抑制された。Adrenaline も同様の作用がみられながら Adrenaline による本酵素活性の抑制は Flavonoids の添加で回復した。

4 フラビン酵素である D—アミノ酸々化酵素、キサンチン酸化酵素活性は Flavonoids によって抑制され、この抑制は 3', 4'-Methylendioxyflavonol にもみられ、FAD の添加で抑制の回復がみられた。又 Adrenaline はキサンチン酸化酵素活性を増強したが、この Adrenaline 一作用は Flavonoids の共存によって減弱した。

この成績から Flavonoids に Adrenaline 過剰による尿酸生成の増加を抑制し、高血圧症発現の一因である Acidosis に生体がおち入るのを防ぐ作用のあることが窺われ、興味深い。

5 3', 4' 一位に OH 基を有する Flavonoids は Hydroquinone による cyt. C の還元を抑制し、しかも cyt. C によって酸化された Flavonoids が直接 cyt. C—oxidase —活性を抑制した。

6 Adrenaline は cyt. C—oxidase 系によって酸化分解されるが、この酸化過程を Flavonoids は促進し、特にこの作用は Myricitrin, Rutin, Quercetin, d-Catechin 等 3', 4' 一位に OH 基を有する Flavonoids に著明であった。

以上私は Flavonoids が糖代謝系の諸酵素に一定の影響を与えること並びにこれら酵素系に対する Adrenaline の作用を減弱し、しかも Adrenaline の cyt. C—oxidase 系による酸化分解を促進することを認め Flavonoids の薬理作用に一つの新しい意義を与えたものと考える。

更にこれら糖代謝系の諸酵素に及ぼす Adrenaline 一作用に対する Flavonoids の作用態度から昇圧性アミンである Adrenaline の生体内での作用発現に Flavonoids が抑制的な役割を荷っているものと考えられ、これが Flavonoids の高血圧症、動脈硬化症に応用されている機序の一つと考える。

論文の審査結果の要旨

Flavonoid は近年動脈硬化の血管脆弱性を改善するとされているが、硬化の一因としてアドレナリン説が提唱され、同時にその血糖と尿酸量の増加はアドレナリンの酸化分解を抑制して硬化を増悪することが知られているので、従来からの Flavonoid がアドレナリンの酸化分解を防止するとの *in vitro* の成績はこの治療目的に全く相反することになる。

本論文の内容は体内におけるアドレナリンに対する Flavonoid の作用と、併せてアドレナリンの血糖上昇作用について不明な点の一部を追究するため、糖代謝系の諸酵素に対する両物質の作用を検討し、次の結論を得たものである。

- 1) アドレナリンがグリコーゲンからブドウ糖生成への過程を促し、一方ブドウ糖の消費を抑制する作用を確認し、Flavonoid はこれに必要な諸酵素の作用を阻害して、かかるアドレナリンの作用発現を抑制することを認めた。
- 2) 一方アドレナリン過血糖と密接な関係をもつと考えられる糖代謝の終過程であるクエン酸回路に着目し、主として呼吸酵素を中心として検索したところ、Flavonoid は a) フラビン酵素の D-アミノ酸々化酵素とキサンチン一酸化酵素に対するアドレナリンの作用を抑制すること b) サイトクロム C-酸化酵素を賦活してアドレナリンの酸化分解を促進することを明らかにした。
- 3) 以上の作用は化学構造的にみてルチン、ミリチトリン、ケルセチン及びd-カテキンのような3', 4'一位に OH-基を有する Flavonoid が一般に強いことを認めた。

以上の如く一定の Flavonoid が糖代謝系の諸酵素に影響を与え、又これら酵素系に対するアドレナリンの作用を減弱させ、又サイトクロム C-酸化酵素によるアドレナリンの酸化分解を促し以て体内における昇圧性アミンの一つであるアドレナリンの作用発現を抑制するとの新知見は、高血圧症に対する Flavonoid の本質的な薬理作用の解明に貢献したもので、博士の学位論文として充分に価値あるものと認められる。