The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ミトコンドリア呼吸系に対するフェノチアジン誘導体の作用機構
Author(s)	松原, 尚志
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28865
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏名・(本籍)	松原尚志（まつばらたかし）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 867 号
学位授与の日付	昭和41年3月28日
学位授与の要件	理学研究科生物化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**ミトコンドリア呼吸系に対するフェノチアジン誘導体の作用機構**
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 文二 (副査) 教授 奥貫 一男　教授 佐藤 了

論文内容の要旨

近年 Phenothiazine 誘導体，特にクロルプロマジン (CPZ) は中枢神経薬としての性質をもつことから臨床的に広く使用され，またその性質も多方面にわたって研究されている。この報告ではミトコンドリア (Mt) の呼吸系に対する CPZ の影響を調べ，薬理学的な立場をも考え合わせてその作用機構を明らかにしようとしたものである。

Mt の基質呼吸 (state 4) に対しては，CPZ 及びその誘導体は低濃度では促進作用を示し，高濃度では阻害作用を示した。一方燐酸化を伴なう呼吸 (state 3) に対しては高濃度の時にのみ阻害現象を示した。これらから，低濃度では uncoupler として作用し，高濃度では電子伝達阻害剤として作用することがわかった。酸化的燐酸化機構の部分反応である P_i-ATP 交換反応を CPZ は阻害し，ATP ase に対しても DNP などの uncoupler で起るような著明な促進作用は見られず，uncoupler として DNP とは異なる作用を示すことが暗示された。Mt の電子伝達体に対し CPZ は Cyt. b 及び $c+c_1$ の還元レベルを上げることから uncoupler として作用しながら二次的には Cyt. c と a の間で電子伝達を阻害するような作用を示すことがわかる。この作用は高濃度の CPZ 添加により Mtの凝固を伴なってなお強調され，電子伝達阻害剤としての性質を示すようになる。このような CPZ の作用は肝及び脳の Mt で基本的には同様に示されることから CPZ は生体内では Mt に直接作用するのではない，と結論できる。更に CPZ 及びその誘導体の Mt の膜構造に対する影響を光散乱法で調べると，これらの化合物は DNP と異なり膜構造に大きな変化を与えることが示された。このことから uncoupler を膜構造に影響を与えないもの (DNP) と影響を与えるもの (CPZ) の二種に分けることができ，また CPZ の生体内での作用を膜構造への影響と断定できる。

論文の審査結果の要旨

主論文はフェノチアジン誘導体，特に沈静剤のクロルプロマジン（CPZ）のミトコンドリアに対する影響の研究である。CPZ のミトコンドリアへの影響についてはすでに多数の報告があるが，その作用機構については全く相反した諸説があって，きわめて混乱している。

松原君は，従来の単純な研究法ではなく，酸素電極法，光散乱法，特殊な分光々度計法などを併用すると同時に，CPZ のほかにきわめて多数のフェノチアジン誘導体の作用をも研究し，従来の誤った結論を訂正し，この試薬の正しい作用機構を明らかにした。そのごく要点を示すと次のようである。

CPZ 系化合物は呼吸を阻害するといわれたり，脱共役剤（呼吸解放）であるともいわれてきた。松原君の研究によると，CPZ はきわめて低濃度ではミトコンドリアの構造に変化をあたえ，その結果脱共役剤として作用する（呼吸促進，ATP ase 増大，P_i-ATP 交換阻害）が，濃度が高いと凝集がおこり基質などの接触妨害が生じて呼吸阻害を起すものである。CPZ がチトクロム酸化酵素を阻害するとの説も多いが，これも主として上記の理由によるものであることが精製チトクロム酸化酵素を用いる実験で証明された。なお，CPZ の肝蔵と脳のミトコンドリアに対する作用は本質的には変らない。

以上はいずれも新しい知見であってこの試薬の作用に関して重大な貢献をなすものである。また他に参考論文の5編，特に「チトクロムcの抗原抗体反応」は2，3の重要な新事実を含み，秀れているものであるから，理学博士の学位論文として十分の価値があると認める。