



Title	Digitoxin代謝に関する実験的研究：特にDigoxin及びDigoxigenin-di-digitoxoside生成に対する副腎の関与について
Author(s)	小室, 俊郎
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29009
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉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

氏名・(本籍)	小室俊郎 とむろ しゆん ろう
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 730 号
学位授与の日付	昭和 40 年 4 月 1 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	Digitoxin 代謝に関する実験的研究—特に Digoxin及び Digoxigenin-di-digitoxoside 生成に対する副腎の関与について—
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 常雄
	(副査) 教授 今泉 礼治 教授 坂本 幸哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Digitoxin (Dt と略) は、ラット体内にて 12β -水酸化、並びに Digitoxose 1～2 分子の脱落を受け、主として Digoxin (Dg と略)、ないし Digoxigenin-di-digitoxoside (Dg-di-dig. と略) として尿中に排泄されることが知られている。かかる代謝の場としては、まず肝臓が注目され、肝切片にて Digitoxose 1 分子の脱落により Digoxigenin-di-digitoxoside を生じることが認められたが、同時に 12β -水酸化能は極めて弱いことも明らかにされた。かかる成績からすれば、尿中に多量みられる Dg や Dg-di-dig. が、全て肝臓にて生成されるとは考え難いが、肝臓をも含め in vitro では Dt 代謝の活性が著しく低下し、又、Dt 投与時、ラットの諸臓器には Dt 以外に Dg 等の配糖体を極めて微量のみ検知し得るに過ぎない等のことから、肝臓以外に主として Dt 代謝に関与する臓器、酵素系等に関しては不明の点が多く残されている。そこで著者は、Dt 投与ラットの臓器内 Dt 量は肝臓に次いで副腎に多量なる事を見出した教室竹内の成績に基づき、① 先ず強心配糖体の微量分離定量法 (Wright 等の方法) を一部改良せる後、② Dt 投与時のラット尿中強心配糖体量の経時的変化、③ 之に及ぼす副腎摘除の影響等に就いて追求し、かかる面から Dt 代謝並びにそれに於ける副腎の意義の解明に資せんが為め本研究を行なった。

〔方法並びに成績〕

(1) 強心配糖体微量分離定量法

Wright らの強心配糖体微量分離定量法は、① クロロホルム抽出、② 濾紙泳動、③ 濾紙より抽出の操作よりなる。著者は操作③を改良し、Pesez 試薬にて抽出と発色を同時に行なうことにより、簡易且つ回収率の高い (Dt では97%) 分離定量法を得た。

(2) ラット尿中強心配糖体の定性。

ラットに Dt ないし Dg (400 μ g/100g) を静脈注射し、その24時間尿に就いて配糖体の分離操作を行ない、Xanthidrol 及び Antimony trichloride にて配糖体特有の呈色を示す物質を、Dt 注射時には3種 (a, b, c), Dg 注射時には2種 (b', c') 得た。それぞれの Rf と Dt 及び Dg の Rf との比較、分光吸収曲線 (Repke の方法), Pesetz 試薬による Digitoxose 定量等により a は Dt b b' は Dg c c' は Dg-di-dig. と考えられる成績を得た。

(3) Dt ないし Dg 注射ラットの尿中配糖体量について

Dt (400 μ g/100g) を健常ラットに静脈注射し、注射後0—8時間尿 (第1尿), 8—24時間尿 (第2尿), 24—48時間尿 (第3尿) につき配糖体を分離定量した。採尿は2匹を1群として計8群につき行なった。尿中配糖体量を単位時間当り排泄量で見ると Dt 量は 2.72 \pm 0.377 μ g/hr. 100g (第1尿), 1.14 \pm 0.024 μ g/hr. 100g (第2尿), 0.17 \pm 0.005 μ g/hr. 100g (第3尿), Dg 量は 1.80 \pm 0.161 μ g/hr. 100g (第1尿), 1.04 \pm 0.123 μ g/hr. 100g (第2尿), 0.16 \pm 0.016 μ g/hr. 100g (第3尿), Dg-di-dig. 量は 0.71 \pm 0.216 μ g/hr. 100g (第1尿), 0.67 \pm 0.080 μ g/hr. 100g (第2尿), 0.23 \pm 0.064 μ g/hr. 100g (第3尿) であった。従って Dg 量及び Dg-di-dig. 量の和は総配糖体量の48.0% (第1尿), 59.9% (第2尿), 69.6% (第3尿) と増加した。Dg (400 μ g/100g) 注射群では尿中配糖体の大部分が Dg で、Dg 量は9.09 \pm 0.905 μ g/hr. 100g (第1尿), 1.36 \pm 0.310 μ g/hr. 100g (第2尿), 0.23 \pm 0.084 μ g/hr. 100g (第3尿), Dg-di-dig. 量は0.83 \pm 0.198 μ g/hr. 100g (第1尿), 0.36 \pm 0.074 μ g/hr. 100g (第2尿), 0.17 \pm 0.0074 μ g/hr. 100g (第3尿) であった。

(4) 尿中配糖体量に及ぼす副腎摘除の影響

Dt, 代謝に於ける副腎の意義を検討するため、副腎摘除群にて、第1尿及び第2尿につき(3)と同様の実験を行なった。副腎摘除後はラットに Prednisolone ないし生理的食塩水を毎日皮下注射した。Dt 注射副腎摘除群 (8群) の尿中 Dt 量は 1.85 \pm 0.217 μ g/hr. 100g (第1尿), 0.94 \pm 0.162 μ g/hr. 100g (第2尿) で、健常群のそれと大差が無かったが (それぞれ $P > 0.05$), Dg 量は 0.60 \pm 0.216 μ g/hr. 100g. (第1尿), 0.32 \pm 0.091 μ g/hr. 100g (第2尿), Dg-di-dig. 量は 0.31 \pm 0.083 μ g/hr. 100g (第1尿), 0.16 \pm 0.046 μ g/hr. 100g (第2尿) で、何れも健常群に比し有意の減少が認められた (何れも $P < 0.01$)。従って Dg 量及び Dg-di-dig. 量の和は総配糖体量の32.9% (第1尿), 33.8% (第2尿) で、健常群で見られた如き経時的排泄率の増加が無かった。然し Dg 注射群 (3群) の第1尿及び第2尿中 Dg 量, Dg-di-dig. 量は健常群のそれとほぼ同値であった (それぞれ $P > 0.05$)。Dg は Dt の12 β -水酸化により, Dg-di-dig は Dg より Digitoxose 1分子の脱落ないし Digitoxigenin-di-digitoxoside の12 β -水酸化により生ずると考えられているから、以上の成績より、副腎摘除時にはラット体内に於ける12 β -水酸化反応の抑制があるものと考えられる。

(5) Su 4885 注射の影響

以上の知見に基づきラット (7群) に Dt 及び Su 4885 (5~20mg/100g) を注射し、その第1尿につき尿中配糖体量に及ぼす Su 4885 の影響を観察したが、副腎摘除群と同様に、健常群に比し尿中 Dt 排泄量 (2.30 \pm 0.155 μ g/hr. 100g) は著変なく ($P > 0.05$), Dg 量 (0.83 \pm 0.120 μ g/hr. 100g), Dg-di-dig. 量 (0.07 \pm 0.024 μ g/hr. 100g) の減少が見られた (それぞれ $P < 0.01$)。即ち Su 4885投与により12 β -水酸化に抑制を来たしたものと考えられる。

(6) ACTH注射の影響

ACTH, Z (1.0 I. U./100g) 注射ラットに Dt を注射した際の尿中 (第1尿) Dt 量, Dg 量, Dg-di-dig. 量は, 健常群のそれと大差が無かった (それぞれ $P>0.05$)。

(7) Dt 注射ラットの諸臓器内配糖体について

両側輸尿管結紮ラットおよび健常ラットに Dt (400 μ g/100g) を静脈注射し, 1~2時間後に肝臓, 心臓, 腎臓及び副腎の配糖体をそれぞれ分離定性したが, 輸尿管結紮例にて肝臓に Dg-di-dig. に一致する軽度の呈色を認めた以外, 他は総べて Dt のみであった。

〔総括〕

ラットに Dt ないし Dg を注射して, その尿中強心配糖体量について検討し, 以下の知見を得た。

① Dt ないし Dg 注射時に見られた尿中各種配糖体量の経時的变化, 及びラット諸臓器内配糖体の検索により, Dt より Dg Dg-di-dig. を生じた際, 之等は急速に排泄されるものと考えられた。

② 副腎摘除実験に於いて得られた成績より, Dt の 12β -水酸化が副腎にて高率に行なわれる可能性が示唆された。

③ Su 4885 投与時にも Dt の 12β -水酸化が抑制され, Dt より Dg ないし Dg-di-dig. への代謝に, Hydroxylase, 特に 11β -Hydroxylase の関与も考え得る成績を得た。

④ ACTH 注射は配糖体の尿中排泄に影響しなかった。

論文の審査結果の要旨

Digitoxin の代謝過程は近時ラット尿中に於ける定性的検索から, 12β -水酸化と Digitoxoase 1 ~ 2 分子脱落の 2 反応より成る事が明らかにされている。しかし in vitro では諸臓器に於ける Digitoxin 代謝の活性が著明に低下する等の為, 主要代謝臓器, 酵素系等については不明の点が多い。一方 Digitoxin 投与時の諸臓器内 Digitoxin 量は肝に次いで副腎に多量となる事が知られている。本研究は, 従来の配糖体分離定量法を改良して回収率の高い分離定量法を考案, Digitoxin 代謝に於ける副腎の関与について検討せるものである。即ち Digitoxin 注射時ラット尿中には Digitoxin の他に Digoxin 及び Digoxigenin-di-digitoxoside を検知し, 後 2 者の和は注射後 8 時間内では尿中総配糖体量の 48%, 8~24 時間では 60% に達する事を認めた。副腎摘除ラットでは尿中の Digitoxin 排泄量は対照群のそれと大差がなかったが, Digoxin 及び Digoxigenin-di-digitoxoside 排泄量は減少した。従って後 2 者の和と尿中総配糖体量の比は 33% (0-8 時間), 36% (8-24 時間) で, 対照群のそれに比し著しく低値となった。しかし Digitoxin 注射時の尿中 Digitoxin 及び Digoxigenin-di-digitoxoside 排泄量並びにその各時間的変動は対照群, 副腎摘除群の間に於いて差がなかった。又 Su 4885 注射ラットでは, 対照群に比し Digitoxin の尿中排泄量に変化がなく, Digoxin 及び Digoxigenin-di-digitoxoside 排泄量の減少を認めた。ACTH 注射群にては対照群に比し, 諸種配糖体の尿中排泄量に著変を認めなかった。一方 Digitoxin 注射ラットの諸臓器内配糖体について

検索したが、対照ラット、両側輸尿管結紮ラット等の腎臓ないし肝臓等にて、Digitoxin の他に微量の Digoxigenin-di-digitoxoside を認めたに過ぎなかった。以上本研究は(1)ラット体内にて Digitoxin より Digoxin 及び Digoxigenin-di-digitoxoside を生じた際、これらは急速に排泄されるものと考えられる。(2) Digitoxin の 12β -水酸化は副腎にて高率に行なわれる可能性が示唆され、且つ 12β -水酸化に各種 hydroxylase 特に 11β -hydroxylase の関与も推測し得ること等を明らかにしており、Digitoxin 代謝研究の進歩に寄与するものと考えらる。