

Title	p-Aminosalicylic acid (PASA) の代謝殊にアセチル化, グリシン抱合及びグルクロン酸抱合の定量的検討
Author(s)	吉成, 昌郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29276">http://hdl.handle.net/11094/29276</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	吉 成 昌 郎 よし なり しょう ろう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1051 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 11 月 21 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	<b>p-Aminosalicylic acid (PASA) の代謝殊にアセチル化、 グリシン抱合及びグルクロン酸抱合の定量的検討</b>
論文審査委員	(主査) 教 授 青 木 大 (副査) 教 授 川 崎 近 太 郎 教 授 滝 浦 潔 教 授 上 原 喜 八 郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 緒 言

PASA の体内代謝を検討する上で、重要とおもわれる代謝産物の定量的観察は、不明のまま残されている課題である。

著者は、次の様な諸項目を逐次解明することによって、この問題に対する基礎的新知見を得た。

1) PASA 代謝産物の尿中排泄状態の定量的処見から、ヒト及び家兎が示す、PASA に対する Metabolic map の作成及び各代謝反応間の相関関係。

2) 代謝に影響を与えると予想される、2, 3 化合物の態度。

本論文は、以上の項目を、第一章と第二章に分けて論述した。

即ち、第一章においては、先ず、沪紙クロマトグラフィーを利用して行なう、尿中に排泄された PASA-代謝産物の新定量法について記述し、次に、この定量法を使用して、上記 1) ~ 2) の諸項目を検討した結果を綜括的に論じた。

そして第二章においては、上記諸項目の中、特に注目すべき現象と認めた、アセチル化反応に対する Mg-剤の促進効果を採り上げ、in vitro, in vivo の両面から追求して得た知見について論じた。

### 第 一 章

Sodium p-aminosalicylate 服用ヒト及び家兎尿中に排泄される p-Aminosalicylic acid の体内代謝産物の定量的観察について

〔I〕 沪紙クロマトグラフィーを使用する尿中 PASA- 代謝産物の定量法の検討

次の諸項目の成績から新定量法を確立した。

1) Sodium p-aminosalicylate (PAS-Na) を経口投与した、ヒト及び家兎尿中に排泄される PASA-代謝産物の沪紙クロマトグラム(溶媒：n-Butanol 5, 水 4, 氷酢酸 1, 発色試薬：Ehrlich's aldehyde-

試液) は, Rf 0.8, 0.6, 0.33, 0.32, 0.3, 0.21, 0.15~0.1, 0.1~0.05 の Spot 中, いずれかを示す。

2) これらの Spot の構成成分は, 以下の如くである。

Rf 0.8: 不変化の PASA と, p-Acetamidosalicylic acid (NAP)

Rf 0.6: p-Aminosalicylic acid (PAS-Glycine) と, この N-アセチル化体

Rf 0.33: ester 型の PASA の O-Glucuronide (PAS-Glucuronide) の N-アセチル化体

Rf 0.32: ether 型 PAS-Glucuronide の N-アセチル化体

Rf 0.3: ester 型 PAS-Glucuronide

Rf 0.21: PAS-Glycine の ether 型 O-Glucuronide の N-アセチル化体

Rf 0.15~0.1: PAS-Glycine の ether 型 O-Glucuronide

Rf 0.1~0.05: ether 型 PAS-Glucuronide

3) 上記 Spot を, F-I (Rf 0.8), F-II (Rf 0.6), F-III (Rf 0.33 以下の全ての Spot を一括する) と, 3 分画し, 夫々を NaOH で抽出し, この中に含まれる Ar-NH<sub>2</sub> をもつ成分は, この抽出溶液に, Ehrlich's aldehyde 試液を加えて発色させ, 450 m $\mu$  の波長に対する吸光度から定量する。又, N-アセチル化体は, NaOH 抽出溶液に塩酸を加えて加水分解した後, 同様の呈色反応を行なって定量した値から, Ar-NH<sub>2</sub> の値を差し引いて求める。

4) 上記定量に際し, F-I, F-II の検量線を, 夫々, PAS-Na, PAS-Glycine から作成すれば, 90%以上の回収率を示した。又純粋な標準品が得られない F-III の場合は, PAS-Na を代用して検量線としても, 定量可能であることを認めた。

## (II) ヒト尿及び家兎尿中 PASA-代謝産物の定量的観察

上記定量法で, PAS-Na の常用量を服用させた, ヒト及び家兎尿中に排泄される PASA-代謝産物について検討し, 以下の成績を得た。

1) PAS-Na 単独投与の場合のヒトと家兎の代謝産物の排泄率 (%)—( ) 内は家兎の排泄率—は, 不変化 PASA 14.7 (33.6), NAP 62.2 (33.8), PAS-Glycine 10.7 (3.9), PAS-Glycine の N-アセチル化体 0.8 (0.1) PAS-Glucuronide 4.6 (11.9), PAS-Glucuronide の N-アセチル化体 2.0 (3.3) である。

2) PAS-Glucuronide の排泄される型は, ヒトでは ether 型, 家兎では ester 型が多い。

3) 両種動物に NAP を経口投与しても, 共に投与量の殆んどが, 不変化のまま排泄される。

4) PAS-Glycine を経口投与すれば, ヒトでは, 一部が ether 型の O-Glucuronide となるのみで, 殆んどが不変化のまま排泄され, PASA の -COOH と Glycine との結合は, ヒト体内で安定な性質と解釈されるに對し, 家兎では, 相当部分が加水分解される。

5) MgCl<sub>2</sub> の PAS-Na との同時併用は, 家兎において, PAS-Na 単独投与に比べ, 不変化 PASA の著明な減少を伴って, NAP と PAS-Glycine の排泄を増加させ, 体内アセチル化及び Glycine 抱合反応の促進が窺われる。

6) Glycine, Glucuronic acid の同時併用では, これらの抱合効果は認められない。

7) NAP 及び PAS-Glycine の結核菌に対する抗菌性は, これら自身, PAS-Na に較べて, 著しく低い, PAS-Na の抗菌性に対して, これらの排泄率を規準とした添加量では, 協力, 拮抗, 何れの影響をも示さない。

## 第二章

### PASA のアセチル化反応に及ぼす Mg-剤の影響

第一章で認めた、 $\text{MgCl}_2$  のアセチル化反応促進作用を、更に詳細に検討した。

#### 〔I〕 in vitro の実験

Chou 法に従って、鳩肝臓より抽出した酵素がしよく媒する Acetate, ATP, CoA からアセチル CoA 生成を経由して、PASA をアセチル化して NAP にする反応は、

- 1)  $\text{Mg}^{++}$  添加によって、著明に促進され、 $\text{Mg}^{++}$  が過剰に存在しても低下しない。
- 2)  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ , 夫々の単独添加によって認むべき変化を示さない。
- 3) 1) で認めた  $\text{Mg}^{++}$  による促進は、 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  の添加によって或る程度低下するが、 $\text{Li}^+$  によっては、著明に低下する。

#### 〔II〕 in vivo の実験

1) ラットによる消化管からの吸収実験で、PAS-Na は主に小腸から速やかに吸収され、この吸収速度は、Mg- 剤 ( $\text{MgCl}_2$  或は  $\text{MgO}$ ) 添加によっても影響されない。又 Mg- 剤も吸収され、その速度は、 $\text{MgCl}_2$  が  $\text{MgO}$  よりも大きい。

2) PAS-Na を家兎に経口投与させた後に現われる、血清中遊離芳香アミン量は、PAS-Na と Mg- 剤の各種経口的併用方式の中、同時投与の場合に、特に著明に減少し、これに対して、N-アセチル化体量の増加がみられる。

3) 上記変化は、PAS-Na 投与後の血清中遊離芳香アミン量及び N-アセチル化体の上昇カーブと近似した、血清中 Mg- 量のカーブを示す  $\text{MgCl}_2$  の投与の場合、特に著しい。

4) Mg- 剤の効果は、上記家兎尿中に排泄する遊離芳香アミン及び N-アセチル化体の定量値からも認められる。

## 論文の審査結果の要旨

p-Aminosalicylic acid (PASA) は重要な抗結核剤であるが体内で代謝されやすいにも拘わらず、その分離定量については拠るべき方法がなく PASA の体内代謝を具体的に究明し得ない現状であった。この点に鑑み本研究に於いて吉成は滲紙クロマトグラフィーによる抽出法を利用し、尿中に排泄された不変化の PASA, p-Acetamido salicylic acid, p-Aminosalicylic acid, 及び p-Acetamido salicylic acid の定量とともに、PASA の ether 型或いは ester 型の O-glucuronide の定量的観察も可能にした。吉成はこれによって、ヒト及び家兎の尿中に排泄される代謝産物を追究比較し、知見を得るとともに、PASA としばしば臨床的に同時投与されるマグネシウム剤の吸収による影響を精査し、また一方で上記代謝産物が PASA の抗菌性に及ぼす影響についても検討し、基礎的新知見を得た。本研究は PASA 代謝産物の分離定量法として価値ある業績を挙げ、また今までの代謝研究の進展に寄与するものと考えられる。よって本研究は薬学博士の学位を得る資格があるものと認める。