



Title	S-Carbalkoxythiamine類にかんする薬理化学的研究
Author(s)	森田, 実
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29288">https://hdl.handle.net/11094/29288</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	森	田	実
	もり	た	みのる
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	1044	号
学位授与の日付	昭和41年11月16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>S-Carbalkoxythiamine</b> 類にかんする薬理化学的研究		
論文審査委員	(主査) 教授 川崎近太郎		
	(副査) 教授 青沼 繁 教授 上原喜八郎 教授 岩田平太郎		

### 論 文 内 容 の 要 旨

消化管から吸収されやすく、しかも生体内で容易に $B_1$ に代謝される化合物を得る目的で、約30種の S-Carbalkoxythiamine (S-CAT) 関連化合物について経口投与後の血中 $B_1$ 濃度の増加を示標として Screening を行ない、易吸収性  $B_1$  誘導体の中から S-Carbethoxythiamine (CET), S-Carbobutoxythiamine (CBT) および O,S-Dicarbethoxythiamine (DCET) の3者を代表的化合物に選び、その薬理化学的性質を検討し以下の成績を得た。

1. これらの S-CAT 類は  $B_1$  欠乏ラットに投与すると  $B_1$ -HCl とほぼ同程度の  $B_1$  効力を示し、比較的大量を経口投与すると  $B_1$  投与時に比し著しい血中  $B_1$  濃度の増加を認め、かつ持続性を示した。3種の誘導体の中では DCET が最もすぐれていた。

2. S-CAT 類は脂溶性溶媒にたいする分配率が  $B_1$ -HCl に比し著しく高く、投与量に比例して吸収量が増加することから、他の多くの脂溶性薬物と同様に腸粘膜の上皮細胞の脂質膜を通して物理的拡散によって吸収されると推定した。

3. S-CAT 類の代表的化合物である DCET について腸管吸収過程における代謝を検討したところ、DCET は一部腸管腔内で、大部分は腸壁透過時に主として O-Carbethoxy 基が代謝され CET の形で門脈血中に吸収されることを明らかにした。

CET は DCET と同様に細胞膜にたいして高い透過性を有しているので血液中には一部血球内に移行して  $B_1$  に代謝され、残りは肝臓その他の組織内に移行して組織内  $B_1$  濃度を高めた。

4. DCETの細胞膜透過機構を明らかにするため細胞のモデルとして赤血球を用い、種々の条件下で DCET (Thiol Type) およびその代謝産物 (Thiazole Type) の血球内外の濃度平衡を検討した。血球浮遊液に DCET を加えると Thiol Type の濃度は血球の内外が等しくなった時点で平衡に達し、その血球内移行は濃度勾配にしたがうこと、低温あるいは代謝阻害剤によって影響をうけないことなどから

DCET の細胞膜透過機構は腸管で推定されたように受動的拡散によるものであることを裏づけた。

5. 血球内に移行した S-CAT は血球内あるいは血球膜で徐々に  $B_1$  に代謝されるが、その代謝反応は速度論的に Michaelis-Menten の式にしたがい、かつ加熱によって失活することから酵素反応であろうと推論した。

6. S-CAT 類を  $B_1$  に代謝する酵素活性は生体内に広く分布し、とくに肝臓に最も高い活性を認めた。ウサギの肝臓を原料としてこの酵素を Ethylenedichloride で可溶化し、加熱処理、塩基性酢酸鉛、硫酸による分画、燐酸カルシウムゲル吸着などを行なって抽出精製を試み、原材料の約65倍の比活性をもつ非透析性、非耐熱性の標品を得た。

7. 上記の精製酵素標品を用いて S-CAT 類を分解すると、 $B_1$ ,  $CO_2$  および導入した置換基に対応したアルコールが化学量論的に生成することからこの酵素は加水分解酵素の一種と考えられたが、肝臓の非特異的 Esterase として知られる Aliesterase, Cholinesterase とは酵素学的性質を異にし、Acyl 型  $B_1$  誘導体を分解する酵素とも細部において異なることを示唆した。しかし Acyl 型  $B_1$  誘導体の一部はこの酵素によっても分解されるので、その基質特異性は比較的低いものと考えられる。

8. S-CAT 類とその Thiazole 型代謝産物では腎臓からの排泄速度が異なることを見出したので、その排泄機構を検討するためイヌを用いて DCET およびその代謝産物の腎クリアランスを測定したところ、DCET は腎糸球体から濾過されたのち細尿管で再吸収されるが、Thiazole Type に代謝されたものは腎糸球体から濾過されるばかりでなく細尿管からも積極的に排泄されることを示唆する成績を得た。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は S-Carbalkoxythiamine 化合物についてウサギに経口投与し、血中ビタミン  $B_1$  濃度の増加を指標として数種の化合物を選び詳細に  $B_1$  効力その他を比較したのち、O,S-Dicarbethoxythiamine (DCET) の最もすぐれていることを認め、本化合物について薬理化学的研究を行なった。DCET の腸管吸収および血球移行、腎臓からの排泄機構に関する基礎実験を行なって DCET が他のビタミン  $B_1$  誘導体に比べ生体内で安定でそのまま吸収移行排泄されることが明かにされた。DCET の  $B_1$  効力は肝において水解酵素により  $B_1$  へ変化するため発揮されることを解明し、ウサギ肝酵素の抽出を行ない、加水分解機構を検討し Thiamine,  $CO_2$ ,  $C_2H_5OH$  に分解されることを証明した。

本研究は S-Carbalkoxythiamine とくに O,S-Dicarbethoxythiamine の薬理化学的研究として重要な知見を得たものとして価値ある業績であることを認める。よって本研究者は薬学博士の学位を得る資格があると認める。