



Title	肝ミクロゾーム薬物代謝酵素活性とステロイドホルモン
Author(s)	島川, 治巳
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29817">https://hdl.handle.net/11094/29817</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">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)	島 川 治 巳 しま かわ はる み
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1540 号
学位授与の日付	昭和43年10月8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	肝ミクロゾーム薬物代謝酵素活性とステロイドホルモン
論文審査委員	(主査) 教授 坂本 幸哉 (副査) 教授 北川 正保 教授 山野 俊雄

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

肝ミクロゾーム (Ms) にはアミノピリン, アニリン等種々の薬物を代謝する酵素活性が局在しており, その反応には Ms 電子伝達系が共役していることが明らかにされている。しかし生体が生理的に存在しない物質に対して複雑な酵素系を備えているとは考え難い。薬物代謝酵素活性は何か生理的な基質があって, 作用の類似性からたまたま薬物も代謝するものと考えられる。生理的基質が何であるかということは, 薬物の作用, 薬物投与が物質代謝におよぼす影響などと関連して興味ある問題である。代謝をうける薬物の構造と反応の類似性から生理的基質として可能性のある生体物質の一つはステロイドホルモンである。

この報告はステロイドホルモンとしてヒドロコチゾン, プレドニゾロンをとりあげ, これらのホルモンが薬物代謝酵素活性に対してどのような影響をおよぼすかを, 酵素活性と差スペクトルの両面から検討して, 薬物代謝酵素活性とステロイドホルモン代謝の相関を明らかにしようとしたものである。

### 〔方法ならびに成績〕

動物は白ネズミまたはハツカネズミを用いた。肝より Ms を調製して, 薬物代謝酵素活性 (アニリン水酸化, アミノピリケ脱メチル) および G-6-Pase, ATPase, Diaphorase, Esterase の活性を測定した。

肝 Ms に局在する色々な酵素活性に対するヒドロコチゾンおよびプレドニゾロン (各 1 mM) 添加の影響をしらべると, 薬物代謝酵素活性以外は G-6-Pase のみわずかな阻害を認めその他の酵素活性には影響がなかった。

薬物代謝酵素活性に対する影響を更に詳しく知るために阻害の型をしらべると, ヒドロコチゾ

ン、プレドニゾロンは基質であるアミノピリン、アニリンに対して拮抗関係にあることがわかった。これはステロイドホルモンの代謝が薬物代謝と密接な関係にあることを示している。

さらに興味あることは、アニリン水酸化酵素活性とアニリン濃度との関係で、基質添度の逆数に対して反応速度の逆数をプロットすると上に凸の曲線になることである。これは一つの基質に  $K_m$  の異なる二つの酵素が作用する時に認められる現象であり、アニリン水酸化酵素活性が単一ではないことを示している。

動物にフェノバルビタールを投与すると、アニリン水酸化酵素活性は増加することが知られているが、この場合ホルモンによる阻害率は大きくなる。この結果も酵素が単一ではないことを示している。

$M_s$  で代謝をうける薬物は酸化型  $M_s$  と結合して、それぞれ特有の差スペクトルを示すことがわかっていて、ハイドロコチゾン、プレドニゾロンも酸化型  $M_s$  と結合して特有の差スペクトルを示した。また差スペクトルの幅は  $M_s$  の P-450 含量と平行関係が認められた。

アニリンの差スペクトルに対するこれらのステロイドホルモンの影響をしらべると、添加するホルモンの濃度をあげるとアニリン差スペクトルの幅は小さくなった。これはスペクトルの上でも活性の場合と同様に拮抗関係があることを示している。ホルモンの存在下ではアニリン差スペクトルの変形も認められ、アニリン差スペクトルが単一のものではないことを考えさせる。

以上の結果はアニリン水酸化酵素活性について  $K_m$  の異なる二つの酵素を仮定すると、 $K_m$  の大きいものがホルモンによってより強く阻害され、フェノバルビタール投与によってより多く誘導形成されるものと考えられる。ステロイドホルモンは多様で水酸化をうける部位もより多く存在する。従ってステロイドホルモンの異なった部位に作用するいくつかの酵素がアニリンのような簡単な物質に対してはその特異性を示さなくなり、同じ反応を触媒するのではないかと考えられる。

#### 〔総 括〕

- 1 プレドニゾロン、ハイドロコチゾンは薬物代謝酵素活性を特異的に阻害し、しかも基質に対して拮抗的である。
- 2 プレドニゾロン、ハイドロコチゾンは酸化型ミクロゾームと結合して特有の差スペクトルを示す。その幅はミクロゾームの P-450 含量と平行関係が認められる。
- 3 プレドニゾロン、ハイドロコチゾンはアニリン差スペクトルの出現を抑制すると同時にその形も変型させる。
- 4 活性と差スペクトルの両面から、アニリン水酸化酵素活性は単一ではない。
- 5 以上の結果ステロイドホルモンは薬物同様ミクロゾーム電子伝達系と相互作用があること、および薬物代謝酵素活性とステロイドホルモン代謝は密接な関係にあることが示され、薬物代謝酵素活性の生理的基質がステロイドホルモンである可能性について検討した。

#### 論文の審査結果の要旨

この論文は、肝臓には種々の薬物、異物を代謝する活性が存在しているが、生体の合目的性から考

えて、生理的に存在しない物質に対して特異的な酵素が存在するとは考え難いということから出発して、その生理的基質がステロイドホルモンである可能性を示したものである。

薬物の作用および薬物投与が生理的代謝におよぼす影響と関連して興味ある独創的研究と認める。