



Title	Digitoxin代謝に関する研究 : in vitroにおけるDigoxin生成について
Author(s)	三崎, 勝之
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30907
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

[5]

氏名・(本籍)	三崎勝之
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 2846 号
学位授与の日付	昭和48年5月10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代謝に関する研究 —— in vitroにおけるDigoxin生成について ——
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 山野 俊雄

論文内容の要旨

本論文の要旨は第31回日本循環器学会総会ならびに第24回日本循環器学会近畿地方会総会にて発表した。

〔目的〕

従来、人やラットに digitoxin を投与し、その尿中強心配糖体を分析した結果から、digitoxin は生体内でまず digoxin に代謝されることが知られている。従って digitoxin の強心効果の一部は、生成された digoxin などによる可能性があるが、他方、尿中強心配糖体の量的関係からみて、digoxin への代謝経路は digitoxin の排泄過程の面でも意義を有すると考えられる。かように digitoxin より digoxin への代謝経路は、digitoxin の強心作用や生体内運命を考える上で重要な位置にあると思われるが、in vitro では代謝活性が著しく低下するため、この代謝系の詳細は未だ明らかにされていない。かゝる点から digoxin の生成に関与する代謝系の性質、局在などを明らかにする目的で本研究を行なった。

〔方法ならびに成績〕

実験動物はWistar系雌性ラットを用いた。強心配糖体は小室の方法により濾紙泳動法で分離し、xanthidrol法で定量した。

- ① 各種組織切片における digoxin 生成：肝切片を digitoxin (Dt) ($26\mu\text{M}$) 及び Na-fumarate (5.4mM) を加えた Krebs 哺乳動物用 Ringer 液 (pH 7.4) 50ml と共に気相に酸素を流入しつゝ、 37°C で1時間振盪した。この反応液中には Dt 以外に2種の配糖体が認められ、これを Repke 法に準じ分光吸収曲線などで検討した結果、夫々 digoxin (Dg) 及び digoxigenin-di-digitoxoside (Dg-d) と考えられる成績を得た (Dg: $25.75 \pm 1.16\mu\text{moles/時間/g}$ (肝切片)、Dg-d: $1.29 \pm 0.47\mu\text{moles/時間/g}$ (肝切片))。反応時気相を空気とすると Dg 生成量は、気相を酸素とした場合の約23%に減じた。大脳、心臓、横隔膜、脾臓、腎臓、副腎の各切片及び血液の場合では Dg ならびに Dg-d は検出し

得なかった。

- ⑧ 肝ホモジネートにおける digoxin 生成：0.1M Tris 緩衝液 (pH7.4) に Dt (52 μ M)、Mg Cl₂ (1.6 mM)、Na-fumarate (5.4mM) 及び nicotinamide (3.7mM) を加えて反応液量を 25ml とし気相は酸素で 37℃、1 時間振盪により肝ホモジネートでは 1.22 $\pm$ 0.41 μ moles/時間/g (肝湿重量) (0.83 $\pm$ 0.21 μ moles/時間/100mg (肝蛋白)) の Dg 生成を認めた。しかし Dg-d は検出し得なかった。肝ホモジネートを 60℃ 10 分前処置した場合や嫌氣的条件下では Dg 生成は認められなかった。
- ⑨ 肝細胞分画における digoxin 生成：①肝細胞諸分画ではミクロソーム分画 (Ms) で定量可能量以下の Dg 生成を認めたが、他の細胞分画では生成がみられなかった。②しかし肝 Ms に可溶性分画を加えると、肝 1 g 当りの Dg 生成量が増加し肝ホモジネートのそれと略同値となった。他方、透析操作 (Visking セルロース・チューブ) をした可溶性分画の添加では Dg 生成は増加しなかったが、これに更に Mg Cl₂ と NADP (40 μ M) 或いは NADPH (47 μ M) を添加すると、肝 1 g 当り Dg 生成量は肝ホモジネートの場合に比し増加した ($p < 0.01$)。③肝 Ms に NADPH または NADPH generating system (NADP 40 μ M, G-6-P 540 μ M, G-6-P dehydrogenase 5 Kornberg unit) を添加すると Dg 生成活性は著増し、肝 1 g 当りの Dg 生成量は肝ホモジネートのそれより高値であった ($P < 0.01$)。しかし NADP, NAD, NADH 添加だけでは活性の増加をみなかった。④超音波破壊、凍結融解或いは Na-deoxycholate 添加により、肝 Ms の Dg 生成活性は消失した。
- ⑩ 代謝阻害剤の影響：肝 Ms における Dg 生成活性は SKF525A (10⁻⁵M, 10⁻⁴M, 10⁻³M)、PCMB (5 $\times$ 10⁻⁴M) の添加、ないし気相を CO (CO/O₂ = 2 または 3) とすることにより低下した。低下量は夫々対照値の 24.0~86.3%、51.7% 及び 23.0% であった (SKF525A 10⁻⁵M の場合 $P < 0.05$ 、その他は何れも $P < 0.01$)。
- ⑪ digoxin 生成活性に対する phenobarbital 投与ないし副腎摘除の影響：ラットに phenobarbital (60~80mg/kg (体重)/日、14 日間) を注射し、その肝 Ms について検討すると、P₄₅₀ 量は対照群の 262.9% に増加し、肝 1 g 当り Dg 生成活性も 190.6% に増加した (何れも $P < 0.01$)。副腎摘除ラットでは P₄₅₀ 量、Dg 生成活性は夫々対照群の 64.7%、41.8% に減少した ($P < 0.01$)。
- ⑫ 諸臓器中の強心配糖体：体重 120~150g のラットに Dt (200 μ g/100g (体重)) を腹腔内注射後 4 時間の諸臓器内 Dt 量は、臓器当りでは肝臓で最大 (23.3 μ g/5.2g (肝湿重量)) であった。しかし Dg は肝臓で 1.3 μ g/5.2g (肝湿重量) を認めたにすぎず、心臓、腎臓、副腎、血液では Dt 以外に強心配糖体を検出し得なかった。

〔総括〕

- I) digitoxin より digoxin への代謝は、肝ミクロソーム分画にて、好氣的条件下に、NADPH を補酵素として行なわれる。
- II) 肝ミクロソーム分画における digoxin 生成活性は、SKF525A, CO, PCMB などにより阻害され、phenobarbital 投与により増加、副腎摘除により減少する。
- III) 以上の成績から、digitoxin より digoxin への代謝には、肝ミクロソーム分画における所謂薬物代謝酵素が関与するものとみられる。

論文の審査結果の要旨

強心配糖体は心疾患の治療に不可欠の薬剤であるが、その代謝の詳細については現在必ずしも明確にされていない。

この研究はラットを用いて digitoxin の代謝について *iu vitro* の実験を行なったものである。その結果、まず digitoxin は肝臓にて digoxin に代謝されることを明らかにし、かつその代謝活性は、①肝ミクロソーム分画に局在し、反応には酸素および NADPH を必要とすること、②SKF525A, *p*-chloro-mercurobenzoate、一酸化炭素で阻害され、phenobarbital 投与により誘導、副腎摘除により低下することを認めている。即ち digitoxin から digoxin への代謝には、肝における薬物代謝酵素が関与すると結論を得ている。

一般に薬物代謝の詳細を明らかにすることは、薬効や副作用、中毒の問題を考えるに際し必須の事項である。この研究は digitoxin の代謝について新知見を得るとともに、その結果は臨床的に digitoxin を投与する際の基礎的知見として重要な意義を有するものである。