OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Thiamine Alkyl Disulfide誘導体のAlkyl Mercaptan側鎖の生体内化学転換
Author(s)	西川, 浩平
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31013
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、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

【12】

氏名・(本籍)	西川浩平
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第2904号
学位授与の日付	昭和48年8月3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	Thiamine Alkyl Disulfide 誘導体の Alkyl Mercaptan 側鎖の生体内化学転換
論文審査委員	(主査) 教授 上原喜八郎 (副査) 教授 近藤雅臣　教授 岩田平太郎 教授 三浦喜温

論文内容の要旨

3種の disulfide 型 B_1 誘導体、すなわち、Thiamine propyl disulfide (TPD)、Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD) および Bis (O-acetylthiamine) octamethylene-1,8-disulfide (BTOD) の薬効と安全性の解明に資するために、これら誘導体の Propyl mercaptan (PM)、Tetrahydrofurfuryl mercaptan (TM) および Octamethylene-1,8-dithiol (OM) 側鎖の生体内運命について検討を加え、次の結果を得た。

Ⅰ. TPD の PM 側鎖の生体内運命について

ラットおよびウサギに S^{35} 標識 TPD を経口または注射により投与すると、PM 側鎖の70－90％が尿に排泄された。

ラットの尿から5種の代謝産物を分離、同定した。すなわち、無機硫酸と4種の Methylsulfonyl 代謝物、Methyl propyl sulfone (MPS), 2-Hydroxypropyl methyl sulfone (2-HPMS)、3-Hydroxypropyl methyl sulfone (3-HPMS)、Methylsulfonyl propionic acid (MSPA) を同定した。これら5種によって尿中代謝産物の約90％が解明された。

各代謝産物の尿排泄の経時変化についての解析、すなわち、TPD 投与初期においては、無機硫酸と MPS の排泄割合が高く、時間とともに、2-HPMS と MSPA が増加するという知見とMethylsulfonyl 代謝物からは無機硫酸は生成しないという知見にもとずいて、TPD の PM 側鎖は2つのそれぞれ独立した代謝経路、すなわち、無機硫酸の生成と Methylsulfonyl 代謝物の生成という経路によって代謝されることが明らかとなった。

ラットの尿に同定された代謝産物はウサギの尿にもみとめられ、また非標識 TPD 投与後のヒトの尿にも Methylsulfonyl 代謝物が同定された。

Ⅱ. TTFD の TM 側鎖の生体内運命について

ラット、ウサギおよびヒトに S^{35}標識 TTFD を経口または注射で投与すると、TM 側鎖の70—90%が尿に排泄された。

ラットを用いて尿中代謝産物の分離、精製を行い、5種の代謝産物を同定した。すなわち、無機硫酸、2種の Methylsulfinyl 体、Methyl tetrahydrofurfuryl sulfoxide (MTFSO) と γ-Hydroxy-δ-methylsulfinyl valeric acid (HMSOVA)、および2種の Methylsulfonyl 体、Methyl tetrahydrofurfuryl sulfone ($MTFSO_2$) と γ-Hydroxy-δ-methylsulfonyl valeric acid ($HMSO_2VA$)を同定した。これら5種により尿中代謝産物の約90%が解明された。

これら代謝産物の尿への排泄の経時変化について解析し、$MTFSO_2$およびMSO_2VL ($HMSO_2VA$の閉環型) 投与時に無機硫酸が生成しないという知見より、TTFD の TM 側鎖も TPD の場合と同様、無機硫酸の生成と Methylsulfinyl あるいは Methylsulfonyl 代謝物の生成に至る2つの経路によって代謝されることが明らかとなった。

ラットにおいてみとめられた代謝産物は、ウサギおよびヒトの尿にも確認された。

Ⅲ. BTOD の OM 側鎖の生体内運命について

S^{35}標識 BTOD をラットに経口投与すると、OM 側鎖の約45%が尿へ約40%が糞へ排泄された。

尿中代謝産物として、1,8-Bis (methylsulfinyl) octane, 1-methylsulfinyl-8-methylsulfonyl octane および1,8-Bis (methylsulfonyl) octane の3種が同定された。無機硫酸の有意な生成はみとめられなかった。

これら代謝産物はヒトの尿にもみとめられた。

Ⅳ. 3種の Alkyl mercaptan 側鎖の生体内運命に関する結果より、Alkyl mercaptan の S 原子の代謝に関して次の結論を得た。

1. Alkyl mercaptan の S 原子は直接脱硫されて無機硫酸に転換される経路 (Sulfate pathway) と、メチル化と酸化を伴う代謝経路 (Methylsulfonyl pathway) の2つの独立した経路によって代謝される。
2. Alkyl mercaptan の S 原子は附属する Alkyl 基の炭素数が小さい程、Sulfate pathway 経由で代謝されやすく、炭素数が増加すると Methylsulfonyl pathway で代謝されやすい。さらに Methylsulfonyl pathway による S 原子の酸化反応は低分子 Alkyl 体 (少なくとも C_3以下) ではほとんど Sulfone 体まで進行するが、Alkyl 分子が大きくなると、Sulfoxide 体の段階でとどまる傾向を示す。
3. 3種の Alkyl mercaptan 側鎖の代謝は、ラット、ウサギおよびヒトの間で質的な差をみとめず、Alkyl mercaptan 類の代謝様式には種差はないとみなされる。

論文の審査結果の要旨

三種の disulfide 型ビタミンB_1誘導体、すなわち、thiamine propyl disulfide, thiamine tetrahydrofurfuryl disulfideおよび bis (O-acetylthiamine) octamethylene-1, 8-disulfideの薬効と安全性の

解明に資するために、これらの誘導体の propyl mercaptan, tetrahydrofurfuryl mercaptan および octamethylene-1, 8-dithiol 側鎖の生体内運命について検討を加え次の結果を得た。

Alkyl mercaptan の S 原子は直接脱硫されて無機硫酸に転換される経路とメチル化と酸化を伴なう代謝経路の二つの独立した経路によって代謝される。

本研究業績は薬物代謝の観点からも、また alkyl mercaptan の S 原子の代謝という観点からも価値ある立派なものである。