



| | |
|--------------|---|
| Title | 心筋に対するThiamineとその誘導体の薬理学的作用機序に関する研究 |
| Author(s) | 篠崎, 英男 |
| Citation | 大阪大学, 1976, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/31747 |
| 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

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 ・ (本籍) | ^{しの} 篠 ^{どき} 崎 ^{ひで} 英 ^お 男 |
| 学 位 の 種 類 | 薬 学 博 士 |
| 学 位 記 番 号 | 第 3 7 0 2 号 |
| 学位授与の日付 | 昭 和 51 年 8 月 27 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 | 心筋に対する Thiamine とその誘導体の薬理学的作用機序に関する研究 |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 岩田平太郎 (副査) 教 授 青沼 繁 教 授 上原喜八郎 教 授 近藤 雅臣 |

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

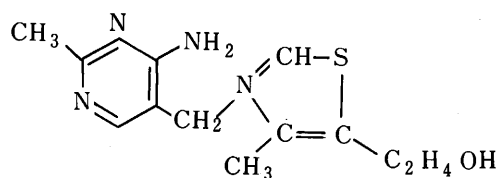
Thiamine はビタミンのひとつとして、生体機能保持に重要な役割を演じていることはよく知られた事実である。

Beriberi (脚気症) に thiamine が治療効果を有することは 1929 年島菌らの報告を嚆矢として以来多数の研究報告がなされてきたことは衆知のとおりである。しかしこの様な治療効果について thiamine の補酵素としての生化学的位置づけのみでは、神経あるいは心臓機能の thiamine 欠乏にともなう障害とその治療効果を明確に説明することは不可能であり、thiamine の生理学的意義については今なお多くの問題点が残されている。

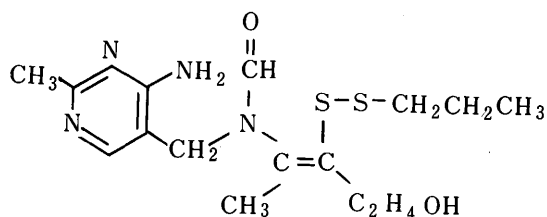
ところで、1951 年藤原らは、組織移行性のすぐれた thiamine 誘導体として、thiol 型 thiamine の誘導体である allithiamine を開発し、その後、非対称型、対称型、disulfide、S-acyl 型等各種 thiamine 誘導体が合成され、医薬品として臨床に提供されている。この間、1964 年に Kanno, 田辺らが thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD), および thiamine propyl disulfide (TPD) がモルモット摘出心房に収縮張力増強作用と拍動数減少作用を示すことを見だし、thiamine およびその誘導体の心臓作用について多くの研究者から報告が出されている。

この心臓に対する作用についての知見は従来の栄養学的な観点からは説明できないものであり、thiamine 誘導体そのものの薬理学的観点からの検討によって説明され得るものであると考えられる。

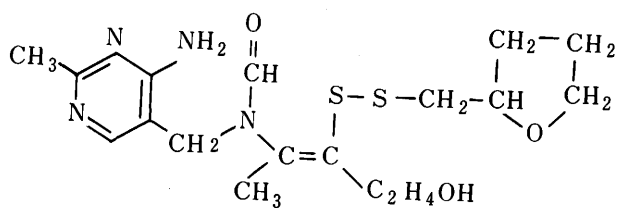
著者は thiamine 誘導体の薬理作用を追求して行く上で、心臓における作用が非対称型 thiamine disulfide 誘導体に特有のものであることから、その誘導体の一つである TTFD の作用に集点を置き thiamine と比較しながら検討を進め、その作用機作を明らかにすることを試みた。



Thiamine



Thiamine propyl disulfide
(TPD)



Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide
(TTFD)

本 論

第一章 Thiamine 及びその誘導体の心臓作用について

Thiamine 誘導体であるTPD およびTTFDはモルモット摘出心房の自動運動に対して収縮張力の増強 (positive inotropic action) と拍動数減少作用 (negative chronotropic action) のあることが知られている。この両作用について各種 thiamine 関連物質を用いて検討し、これが非対称型 disulfide thiamine 誘導体に特有にあらわれる作用であることを確認した。電気刺激で駆動させたモ

ルモット心房では刺激頻度を増すことによりTTFDによる収縮張力の増強作用が減弱することから、収縮張力増強作用と拍動数減少作用との間に密接な関連性があり、ひいてはTTFDの膜電位の再分極期延長に関連した心筋細胞膜に対する作用であることが示唆された。

Thiamine 及びTTFDの心房組織への移行性を検討した結果、TTFDはthiamineにくらべて極めてすみやかに組織内にとり込まれ、thiamine となって蓄積され、洗滌によっても容易に除去されないものであった。TTFDによる収縮張力の増強作用は心筋を洗滌することによって消失し、しかもその作用が組織内にとり込まれたthiamine 量に関連なく起ることからその作用点は心筋細胞膜上に求められる。一方、拍動数減少作用は洗滌によっても消失せず、thiamine とり込み量に比例して増強することから組織内thiamine に関連して起る可能性が考えられた。

第二章 TTFDの心臓作用とacetylcholine 代謝酵素活性に対する作用

TPD, TTFDの心房に対する著明な作用は非対称型 disulfide thiamine 誘導体固有の薬理作用と考えられたが、その作用点をさらに明らかにする目的で心臓の支配神経、とくに、迷走神経の機能に関連してacetylcholine (ACh) 代謝酵素活性に及ぼすTTFDの影響を検討した。

TTFDによる収縮張力増強作用はreserpine あるいは dichloroisoproterenol 処置心臓でも発現することから、catecholamine を介しての作用ではないと考えられる。ACh あるいは eserine 処置により停止したモルモット摘出心房の自動運動はTTFDにより回復することがみとめられ、また、ハマグリ的心臓を用いて、TTFDが抗ACh作用を有することを明らかにした。

家兔腎皮質から部分精製した choline acetylase, 及びラット全脳 homogenate によるcholine esterase 活性に対してTTFDは無影響であったが、自動能を有するintact な心房にTTFDを作用させて、そのcholine esterase 活性を判定したところ、わずかながら活性の上昇がみとめられた。そこでさらに電顕組織化学的に検討した結果、TTFDを作用させた心房には著明なcholine esterase 活性の上昇がみとめられた、これらの成績からTTFDは、機能を有する intact な心房筋のcholine esterase活性を高め、AChの不活性化を促進するものと考えられた。

第三章 伸展刺激による心房筋ACh代謝の変動

心房におけるAChの合成および遊離に対するTTFDの作用を知る目的で心房筋に伸展刺激を加えてAChの代謝を検討した結果、伸展刺激により心房筋ではAChの合成、遊離が亢進することがみとめられた。このAChの合成、遊離の亢進に対してTTFDは著明な抑制作用を有するが、thiamineではより高濃度ではじめてその作用が認められるにすぎなかった。

前章において、TTFDにACh分解を促進する作用のあることを示したが、さらにTTFDは伸展刺激時のACh合成、遊離の抑制作用を有することが認められたことは、TTFDには心房筋内のactiveなAChを減少させる効果のあることを示唆するものである。

このTTFDの作用は洗滌することにより消失するので、とり込まれたthiamineの作用ではなく外液中のTTFDによる作用と考えられた。

第四章 心筋内カリウムイオンに対するthiamine, TTFDの影響

TTFDには刺激時の心筋のACh合成・遊離の抑制作用のあることを明らかにしたが、その結果から K^+ の膜透過性が抑制される可能性のあることを考えられる。

自動運動を行っている心房の K^+ の含量にたいしTTFDは影響を与えなかった。しかしながら、 K^+ を含まない栄養液中の心房の K^+ 含量は減少し、 Na^+ 含量は増加するが、TTFDはこの変化を抑制した。Thiamineにはこの作用は認められなかった。

すなわち正常の生理機能をもつ心房に対しては K^+ 、 Na^+ イオンの膜透過にTTFDは影響を与えないが、低 K^+ または K^+ -free 栄養液中のように非生理的な環境にある心房筋に対しては組織電解質の変化を抑制する作用がみられた。

さらに低温の栄養液中におかれた心房はその自動運動を停止するが、TTFDはこの心房の律動停止を抑制した。また電気刺激により誘発された不整収縮に対してもTTFDは電気刺激の閾値を上昇し、その不整収縮の発生を抑制した。

これらの作用については、TTFDの前処置後、洗滌により薬物を除去しても残存していた。したがって心房組織内にとり込まれたthiamineによって起る効果である可能性が強いと考えられた。

TTFDの K^+ 、低温、不整収縮に対する薬理学的な効果は、心房細動、期外収縮等の不整脈に対する効果についての臨床報告を説明し得るものである。

結 論

Thiamine誘導体であるTTFD、TPDはモルモット摘出心房標本に収縮張力の増強作用と拍動数の減少作用を示した。この作用は非対称型thiamine誘導体にのみ著明に認められるものであるが、TTFDが心房組織内でthiamine分子そのものに変換して発揮されるものでなく、TTFDあるいはTPD分子に由来する作用と考えられ、そして収縮張力増強作用は心房組織内外液に存在するこれらの薬物によって発揮されるものと考えられた。

TTFDの収縮張力増強作用についてモルモットおよびハマグリの心臓を用いた薬理学的検討の結果、これが交感神経を介したものでなくTTFDの抗ACh作用によるものであることが明らかにされた。

さらに、伸展刺激下の心筋による検討から、心房AChの合成の抑制、および迷走神経第2次ニューロン終末由来と思われるACh放出の抑制がみとめられ、更には組織化学的検討によりcholine esterase活性の著明な増強がみとめられ、放出されたAChの不活性化が促進されることが明らかにされた。これらのことよりこの心房筋におけるTTFDの作用は心房自動運動におけるAChの抑制支配を減弱させることによって発現する効果であると考えられた。

さらにACh 代謝に対する作用と関連して、 K^+ イオンの消失、低温、電気刺激下における不整収縮発生等、非生理的環境におかれた心房に対してTTFDは防禦的な効果を発揮した。

また、TTFDの心筋に対する作用は心筋細胞膜上にその作用点のあることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、非対称型disulfide thiamine 誘導体の心臓作用である心臓張力増強作用が acetylcholine による心筋の抑制的支配を減弱させることにより起こることを明らかにし、且つ、これらの誘導体の実験的不整脈にたいする作用機序につき、これが心筋からのカリウムイオン減少を抑制する作用と関連していることを明らかにしたもので、薬学博士の称号を授与するに価するものである。