



Title	Thiazide系利尿剤の分子薬理学的特性に関する研究
Author(s)	安東, 明夫
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31787">https://hdl.handle.net/11094/31787</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	安東明夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第3691号
学位授与の日付	昭和51年7月28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	Thiazide系利尿剤の分子薬理学的特性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 和田 博

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

近年、数多くのthiazide系利尿剤が開発され、臨床面で多大の貢献をなしている。しかし、これらの作用機序の詳細はなお不明である。

この作用機序を解明することは腎生理学、薬理学上の課題であるとともに、利尿剤の臨床応用をさらに拡大するものと考えられる。

利尿剤の作用機序の研究法として、現在、①clearance法、micropuncture法、stop flow法など腎生理学的手技により利尿剤の作用部位・特性を論じるもの、②尿細管細胞に存在する酵素に対する抑制を生化学的にとらえ、作用機序を論じるものがあるが、①は現象論にとどまり、②では予期した成果が得られず、thiazide系利尿剤作用機序の統一的把握は困難な現状にある。もっとも直接的な研究法はthiazide系利尿剤分子とこれが作用する尿細管膜との相互作用を追究することと考えられる。しかし、尿細管膜の単離が不可能な現状では直ちに実行し得ない。

そこで著者は、利尿剤分子の物理化学的特性を基本的かつ統一的に把握し、生体内における反応性を予測することを試みた。まず、Hückel近似分子軌道法により量子化学的反応指数を計算し、反応性を推定、つぎに、flash laser photolysis、蛍光消光実験によりこの推定の実証を行なった。

#### 〔方法ならびに成績〕

##### I 理論篇

Hückel近似LCAO-MO法 (Linear Combination of Atomic Orbital and Molecular Orbital Method, HMO法と略す) をthiazide系利尿剤およびその関連物質に適用した。計算に必要な Cou-

lomb積分, 共鳴積分は Streitwieser, 米沢らの monograph を参照し, さらにイオウ原子については Sandorfy の方法, Mulliken の方法を採用して決定した。イオウ原子を含む sulfamyl 基は, Wohl の報告によりイオウ原子が  $(3S)^2$   $(3P)^2$   $(3d)^2$  の外殻電子構造をとり, かつ,  $S=O$ ,  $S-N$ ,  $S-C$  間は  $3d\pi-2P\pi$  結合の形であると仮定した。

永年方程式の解法は Jacobi 法を採用し, 計算は本学計算センター digital computer NEAC-2200 で行なった。計算結果を右衛門左の方法により 4 回 iteration を行なって修正した。

#### 〔成績と考察〕

thiazide 系利尿剤分子の分子軌道の最低空準位 (LVL) の  $k$  値は  $-0.18 \sim -0.19$ , 最高被占準位 (HOL) の  $k$  値は  $+0.09$  であった。diazoxide のそれらは, おのの  $-0.41$ ,  $+0.08$  であった。

thiazide 系利尿剤の分子軌道の LVL の  $k$  値は FAD のそれに近く, thiazide 系利尿剤分子は生体内電子伝達系において FAD に近いレベルで電子受容体として働く可能性を示し, この受容体としての性質は diazoxide よりも大であると考えられる。また, thiazide 系利尿剤および diazoxide の HOL の  $k$  値は NADH と  $FADH_2$  のそれとの間にあり, とくに  $FADH_2$  の  $k$  値に近く, thiazide 系利尿剤と diazoxide とは電子供与体の性質をも持ち得ることが示された。ここで diazoxide が抗利尿的に作用することを考慮すれば, thiazide 系利尿剤分子の量子化学的特性は電子受容性にあると推定される。

## II 実験篇

### 〈方法〉

励起 pyrene 分子を電子供与体とし, hydrochlorothiazide, polythiazide および diazoxide を用いて, nanosecond flash laser photolysis と蛍光寿命測定を行なった。flash laser photolysis は ruby laser を中心とする装置を用い, pyrene 蛍光寿命の短縮度は窒素 laser で励起パルス照射後, oscilloscope 上で蛍光強度を観察し, これより計算により算出した。

#### 〔成績と考察〕

nanosecond flash laser photolysis の結果, pyrene-thiazide, pyrene-diazoxide 両系とも pyrene 陰イオンの吸収の減少を認めた。一方, pyrene 蛍光寿命の短縮(蛍光の動的消光)は thiazides のみに認められ, diazoxide では認められなかった。これらの事実は thiazide 系利尿剤および diazoxide は pyrene 陰イオンの電子を捕捉し得ること, 一重項励起 pyrene の電子は thiazides には移動されるが, diazoxide には移動され得ないことを示すものである。以上より, 電子受容能は thiazide 系利尿剤と diazoxide との間に差のあることが実証された。

#### 〔総括〕

HMO 法の計算成績より, thiazide 系利尿剤の量子化学的特性は, 電子受容性にあると推定した。さらに, この電子受容性を nanosecond flash laser photolysis, pyrene 蛍光寿命短縮(動的消光)によって実証し, 著者の理論的予想が十分支持されるものであることを示した。

以上の成績から, thiazide 系利尿剤分子は電子受容体としての性質を持ち, (1) 脂質・蛋白よりなる生体膜高分子中の電子供与基と作用して, 膜の conformational change を来たし,  $Na$  の膜透過性を抑制する, あるいは(2) FAD 以後の生体内電子伝達系に干渉して,  $Na$  転送に関与する energy 産生を

抑制することなどが示唆される。

### 論文の審査結果要旨

本研究は、従来、経験的、現象論的であった利尿剤の作用機序についての研究を新しい方法で追求したものである。薬剤分子の量子化学的特性を大型計算機を用いたHMO法により把握し、この理論的推定を laser photolysisなど漸新な実験方法で実証し、分子薬理学的研究のあり方を指向したものである。

以上より本論文は十分価値あるものと判定できる。