

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 薬剤性リピドーシスについての研究VIII. 薬物蓄積に伴う酸性磷脂質の適応的变化  |
| Author(s)    | 松澤, 佑次  |
| Citation     | 大阪大学, 1977, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/31908">https://hdl.handle.net/11094/31908</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

|         |  |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 松 澤 佑 次                                      |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                      |
| 学位記番号   | 第 4 0 7 1 号                                  |
| 学位授与の日付 | 昭 和 52 年 10 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  | 薬剤性リピドーシスについての研究Ⅷ. 薬物蓄積に伴う<br>酸性磷脂質の適応的变化    |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 西川 光夫<br>(副査)<br>教授 坂本 幸哉 教授 和田 博 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

冠拡張剤の4,4' Bis( $\beta$ -diethylaminoethoxy)  $\alpha$ ,  $\beta$ -diethyldiphenylethane (DH) によって肝脾腫、発熱、血沈亢進とともに、肝臓をはじめ種々の組織細胞にミエリン様構造物が蓄積し、Niemann-Pick病類似のLipidosisが発生した。このdrug-induced lipidosisの生化学的特徴は、組織に薬剤が蓄積し、それに伴って特異な酸性磷脂質である、Bis (monoacylglyceryl) phosphate(BMGP) と phosphatidyl inositol(PI)が増加することである。ラットにおける動物実験でも、類似の病態は起こし得たが、BMGPの増加はヒトに比べて著明でなくPIも少量~中等量では全く増加せず、DH投与中止後の回復もヒト症例に比しはるかに速やかであった。このような差異は、ラットがヒトに比べ著るしく高い薬物代謝能を有するためと考えられる。そこでさらにヒトにより近い種属としてカニクイザルを用い、DH投与による肝臓の脂質生化学的变化、特にBMGPとPIの変動を、ヒトおよびラットの場合と比較した。さらに各動物種における薬物の蓄積量とこの酸性磷脂質(BMGP, PI)の関係を明らかにし、BMGPとPIの変化の意義について検討した。

#### 〔方法および結果〕

ヒト症例のDH服用量は2.5mg/kg·dayで服用期間は、4ヶ月~2年である。ラットには20~150mg/kg·dayを1週間から3ヶ月投与、サルには、ヒト常用量に近い4~12.5mg/kg·dayを1週間から18ヶ月投与し、生検または、断頭屠殺によって肝組織を採取した。脂質の抽出はFolchの方法、脂質分析は薄層クロマトグラフィー(TLC)・比色法の組合せで行った。DHおよびその代謝物は、二次元TLC(C/M/NH<sub>3</sub>190:10:1.6→C/A/M/HAc/W 100:40:30:20:12)で分離後、カラムで抽出しさらに

ガスクロマトグラフィーで定量した。

(1) 肝臓の薬物蓄積について

ヒトではDHそのものが蓄積物の主体を占めるが、ラットでは殆どすべて水酸化物として蓄積する。サルでは水酸化物の蓄積はラットに比べ著しく少い(全蓄積量の5%以下)がN-脱アルキル化物(mono & di)はヒトに比し多く、DHを1として、平均ヒトで0.70、サルでは1.13である。

(2) 脂質生化学的变化について

ラット、サルにおいても肝臓中のコレステロール(特にfree型)、トリグセライド、総磷脂質ともに増加するが、ヒト症例に比し軽度である。サルにおける酸性磷脂質変化の特徴は、DH投与とともに、PIが著明に増加することで、投与8ヶ月以降、総磷脂質中の割合は、平均14.7%(対照4.8%)に達している。それに対して、BMGPは長期間投与しても、著明には増加せず4%程度(対照0.3%)でプラトーに達し、服薬中止後の回復もラット程ではないが速やかである。ヒト症例では、PIの増加はDH服薬中にみられ、服薬中止後は減少していくが、BMGPは中止してもさらに増加していき、ある例では服薬中止後6ヶ月の時点で、総磷脂質中の約30%(正常0.6%)にも達した。またラットでは、BMGP増加の最高は20mg/kg、8週投与時の7.1%で、PIは極大量(100mg/kg)投与しないと増加しなかった事等より、これら酸性磷脂質のそれぞれの反応には、薬物代謝の差によりかなりのちがいが認められた。以上の結果からDHの如き水脂両溶性の薬剤が体内に入るとまずPIに関係したオルガネラ(microsome)の反応が起こり、それに続いてBMGPに関連するオルガネラ(lysosome)が出現することが示唆される。

(3) 酸性磷脂質(BMGP+PI)と薬物蓄積量の関係

肝臓中の酸性磷脂質濃度(BMGP+PI)と、薬物蓄積量(DH+その代謝物)の間には、動物種に関係なく正の相関がみられた。肝臓における薬物濃度の対数を縦軸に、酸性磷脂質濃度を横軸にとると、高い直線的相関が得られる。但し薬物濃度が0.1%を越えると急激な酸性磷脂質の増加が起こりこの限界濃度は、肝臓に著明な組織学的障害の起こる限界濃度と一致する。

(4) サル肝臓を0.25M Sucrose, 0.1mM EDTA中でホモゲナイズし細胞分画を行った。10,000xgで沈澱する分画即ちlysosomeを含む粗mitochondria分画にBMGPが最も多く含まれていた。

[総括]

(1) 肝臓中の薬物蓄積量と酸性磷脂質(BMGP+PI)には、動物種に無関係にある範囲内で高い相関関係が存在し、その限界濃度(0.1%)は組織学的に著明な変化の起こる限界濃度と一致する。

(2) DHの投与によってまずPIに関係したオルガネラ(microsome)が反応し、次いでBMGPに関連したオルガネラ(おそらくlysosome)によって薬物の崩壊、回避または不活性化が行なわれることが示唆される。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は、冠拡張剤4,4' Bis ( $\beta$ -diethylaminoethoxy)  $\alpha$ ,  $\beta$ -diethyldiphenylethane (DH) による drug-induced lipidosi s の発生機序を追求したもので、特異な酸性磷脂質である Bis (monoacylglyceryl) phosphate (BMGP) と Phosphatidyl inositol (PI) の増加が、この Lipidosi s の生化学的特徴であることを明らかにし、これらの変化は、動物種によって著るしく異なり、これは動物種間における薬物代謝能の差異によることを示した。さらに肝臓における酸性磷脂質 (BMGP+PI) の増加は、薬物 (DH+その代謝物) の蓄積量と、動物種に無関係に正の相関をすることを発見した。

即ち本論文は、上記疾患の発生機序を明らかにしたのみならず、この研究の結果 DH の如き水脂両溶性のアルカリ性薬剤の体内における蓄積性を明らかにし薬物代謝の研究に寄与するところも大と思われる。