Osaka University Knowledge Archive

Title	ethacrynic acid, chlorothiazideのmitochondriaに対する作用に関する研究
Author(s)	柳瀬, 昌弘
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32654
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【21】

氏名・(本籍)	柳瀬昌弘（やなせ まさひろ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4904 号
学位授与の日付	昭和55年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**ethacrynic acid, chlorothiazideのmitochondriaに対する作用に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 田川 邦夫

論文内容の要旨

〔目 的〕

利尿薬の生化学的性質を検討することは，利尿薬の生体内での吸収・排泄・代謝・作用機序・副作用を解明する上に極めて有用と考えられる。しかるに，現在まで膜ATP aseに対する作用に関する報告は多数あるが，利尿作用との関連は否定的に考えられ，energy産生系であるmitochondriaに対する作用の報告はほとんどなく，充分な検討がなされたとは言い難い。

本研究ではethacrynic acid, chlorothiazideのmitochondriaに対する作用を明らかにせんとした。

〔方 法〕

SD系雄性rat肝，腎皮質，腎髄質よりmitochondriaを調整し，state 3, state 4酸素消費率に及ぼすこれら利尿薬の作用を，galvanic electrode（給水化学，東京）を用い検討した。また，pentachlorophenol（PCP）によりuncouplingを起こしたrat肝mitochondria, 並びにoligomycinによりenergy転移を阻害したrat肝mitochondriaの酸素消費率に及ぼすethacrynic acidの作用を検討した。

次に，凍結融解した牛心筋 mitochondria のNADH-DCIP reductase, NADH-cytochrome c reductase, succinate dehydrogenase, succinate-cytochrome c reductase 活性に及ぼす ethacrynic acidの影響について検討した。

〔成 績〕

(1) ethacrynic acidは10^{-5}M以上の濃度でrat mitochondriaのstate 3酸素消費率を抑制した。また，同濃度でstate 4酸素消費を促進し，その作用は約5×10^{-4}Mで最大となった。

(2) ethacrynic acidはPCPによりuncouplingさせたmitochondriaの酸素消費率を抑制した。

(3) ethacrynic acidはoligomycinによりATPaseを阻害した。mitochondria の酸素消費率を促進した。

(4) ethacrynic acid 10^{-3}M添加により，牛心筋mitochondriaのNADH-DCIP reductase, NADH-cytochrome c reductase, succinate dehydrogenase, succinate-cytochrome c reductase 活性をそれぞれ，14.2%，37.0%，25.4%，23.8%有意に阻害した。

(5) chlorothiazideはrat肝，腎mitochondriaのstate 3，state 4酸素消費率に3.8×10^{-3}M以下の濃度ではほとんど影響を及ぼさなかった。

ethacrynic acidがstate 3酸素消費率を抑制し，PCPによりuncouplingさせたmitochondriaの酸素消費率を抑制したことから，本薬物がmitochondria電子伝達系阻害作用を有すると考えられる。

また，state 4酸素消費率を促進し，oligomycinによりATPaseを阻害したmitochondriaの酸素消費率を促進したことから，ethacrynic acidが同時にuncoupler作用も有すると考えられる。

次に本薬物の電子伝達系阻害作用は牛心筋mitochondriaの電子伝達系酵素活性の阻害から以下のごとく考えられる。NADH dehydrogenase, succinate dehydrogenase活性を本薬物は阻害する。しかも，NADH-cytochrome c reductase活性の阻害がNADH-DCIP reductase活性の阻害よりはるかに大であることから，NADH dehydrogenaseからcytochrome cまでの間にも阻害部位があると考えられる。即ち，ethacrynic acidの電子伝達阻害作用は弱い阻害作用が複数の部位に働いている総合であると考えられる。

chlorothiazideはstate 3，state 4酸素消費率にほとんど影響を与えず，mitochondria電子伝達系阻害作用，uncoupler作用を有さないと考えられる。従ってchlorothiazideの生体内での作用にはmitochondria以上の分画，例えば細胞膜に対する生化学的作用が重要と考えられる。

〔総　括〕

(1) ethacrynic acidは10^{-5}M以上の濃度でmitochondriaの電子伝達阻害作用とuncoupler作用を同時に有するという多彩で特異な生化学的性質を有する。その電子伝達阻害部位は呼吸鎖上の複数の部位にあると考えられる。

(2) chlorothiazideはmitochondria電子伝達阻害作用，uncoupler作用を有さず，生体内での諸作用把握にはmitochondria以外の分画に対する生化学的作用の検討が重要と考えられる。

論文の審査結果の要旨

利尿薬の生化学的特性に関する研究は現在に至るまで極めて少ない。薬物の生化学的特性を明らかにすることは薬物の生体内での諸作用の解明につながり非常に有用と考えられる。本研究では，ethacrynic acidがmitochondriaに対し電子伝達阻害作用，uncoupler作用を同時に有し，その電子伝達阻害が呼吸鎖上の複数の部位で起こっていることを明らかにした点，ならびに chlorothiazide

はこれらの生化学的特性を有さず，その生化学的特性はむしろ細胞膜等他分画での検討が重要であることを明らかにした点で価値ある研究と評価できると考えられる。