The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	潅流肝におけるチトクロームP-450依存性薬物酸化機構
Author(s)	須崎, 琢而
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33424
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

【18】

氏名・(本籍)	須崎琢而（すざきたくじ）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 5943 号
学位授与の日付	昭和58年3月17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	**潅流肝におけるチトクロームP-450依存性薬物酸化機構**
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 了 教授 堀尾 武一　教授 萩原 文二　助教授 向畑 恭男

論文内容の要旨

肝細胞におけるチトクロームP-450依存性薬物酸化機構を解明するためin vivoに極めて近い潅流肝の薬物代謝に伴うチトクロームP-450およびピリジンヌクレオチドの酸化還元レベル，酸素消費を主に分光学的手法で肝から直接測定しチトクロームP-450依存性薬物酸化反応の律速段階ならびにこの反応に利用されるNADPHの供給系について検討を行った。

フェノバルビタール処置絶食ラット潅流肝にヘキソバルビタールおよびアミノピリンを注入すると単離ミクロゾームで観察されるタイプⅠ（酸化型P-450と薬物の複合体）基質差スペクトルに類似した差スペクトルが得られた。他方，摂食ラットからタイプⅠ基質差および還元型（酸素化型）P-450の混合と考えられる差スペクトルが得られた。薬物代謝中のP-450の還元レベルと薬物代謝活性はよい相関関係をもつ。またP-450の還元レベルは添加する薬物の種類，濃度に依存する。薬物無添加時のP-450はほとんど酸化型で存在する。以上の実験結果はP-450の酸化還元サイクルの律速段階が2番目の電子供給段階以降であること薬物とP-450の結合が薬物代謝活性を調節する上で重要な役割を果すことを示唆する。他方，絶食時は薬物代謝活性，P-450およびピリジンヌクレオチドの還元レベルの各々が低いこと，加えてソルビトール添加により薬物代謝活性，P-450およびピリジンヌクレオチドの還元レベルで全て摂食時のレベルに回復することは絶食時の律速段階がNADPH供給段階であることを示す。

一方細胞内薬物酸化に利用されるNADPHの供給系として細胞質とミトコンドリアの両画分がある。ミトコンドリアからのNADPH供給は基質レベルのシャトルシステムを経由し，またこのシステムにはエネルギーが必要であることが知られている。そこで細胞内薬物酸化に利用されるNADPH中ミト

コンドリア由来の比率を求めるためエネルギー産生脱共役剤である2,4-ジニトロフェノール（DNP）薬物代謝に及す影響を調べた。摂食ラット肝において薬物代謝活性，P-450の還元レベル共にDNPによる影響は認められなかった。これに対し絶食ラット肝では薬物代謝活性，P-450の還元レベルは共にＤＮＰにより約50％低下した。この結果は摂食時はほとんど細胞質（主にペントースリン酸サイクル）からのNADPHを利用し，絶食時には約50％ミトコンドリア由来のNADPHを利用することを示唆する。

論文の審査結果の要旨

肝細胞ミクロゾームのチトクロームP-450含有モノオキシゲナーゼ系は薬物および内在性脂質の代謝に重要な役割を果たしている。その反応機構はミクロゾームおよび精製した酵素からの再構成系を用いて研究されてきさが，細胞内での反応機構については不明なことが多い。

須崎君はラットの潅流肝におけるP-450の還元状態，NADPHのレベル，酸素消費量を同時に測定し得る装置を開発し，これを用いて上記の問題の解明を試みた。その結果，薬物代謝中のP-450の還元レベルは薬物代謝活性とよい相関を示し，またそのレベルは投与する薬物の種類および濃度に依存することが明らかとなり，薬物とP-450の相互作用が薬物代謝反応の調節に重要な役割を果たしていることが示唆された。絶食ラットからの潅流肝では代謝活性が摂食ラットのそれに比して半分以下に減少しているが，ソルビトールの添加によって摂食時の値に回復することから，絶食時にはNADPHの供給が律速段階となっていることが示された。

さらに，ミトコンドリアの酸化的リン酸化の脱共役剤である2,4-ジニトロフェノールを潅流液に添加する実験から，絶食時の肝においては薬物代謝反応に必要な還元当量（NADPH）の約50％がミトコンドリア内から，残りが細胞質のペントースリン酸回路から供給されていることが推定された。

これらの知見は，従来研究がほとんどなされていなかった肝ミクロゾームの薬物代謝反応の細胞内での機構に光を当てたものであり，理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。