



Title	発熱性物質によるアスピリンの母体及び胎仔毒性の増強効果に関する研究
Author(s)	伊丹, 孝文
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33614">https://hdl.handle.net/11094/33614</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"&gt;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">&lt;/a&gt;</a> 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)	い 伊	たみ 丹	たか 孝	よみ 文
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6 1 7 1	号	
学位授与の日付	昭 和	58 年	9 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	発熱性物質によるアスピリンの母体及び胎仔毒性の増強効果に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教 授	岩田平太郎		
	(副査) 教 授	近藤 雅臣	教 授 鎌田 皎	教 授 青沼 繁

### 論 文 内 容 の 要 旨

発熱性物質 (Lipopolysaccharide, LPS) はグラム陰性桿菌の外膜成分の一種であり, 各種感染症における主要な毒性発現物質であると考えられてきた。

一方, アスピリン (ASA) は古くから解熱鎮痛剤として汎用されてきたが, 近年, 実験的に妊娠動物に投与すると, 胎仔の奇形や死亡などの毒性を示すことが明らかにされており, 妊婦への投与についても慎重を要するものと警告されている。

本論文で著者は, 感染症における薬物の毒性, 特に母体及び胎仔に対する毒性について明らかにする目的で妊娠ラットに LPS を投与し ASA の毒性を検討し, ASA の毒性が LPS により著明に増強されることを明らかにした。さらにその機作についても解析を行った。

まず, ASA の急性毒性とそれに対する LPS の影響について雄ラットで LD<sub>50</sub> を指標として検討したところ, ASA の毒性は微量の LPS の併用により著しく増加することを認めた。血中の ASA 濃度は LPS の投与による変化は認められなかったが, 主代謝産物であるサリチル酸 (SA) 濃度は著明に上昇した。そこで, SA の毒性についても同様に検討したところ, SA の毒性も LPS の負荷により著明に増加した。単独投与時及び LPS 負荷時の SA の毒性及び血中濃度はそれぞれ等モルの ASA 投与時とよく一致していることが認められた。

妊娠母体に対する毒性についても体重の変化を指標として検討したところ, ASA と SA の毒性の強さは近似しており, 共に LPS により著しく増強されることが明らかとなった。

さらに, ASA の胎仔毒性に対する LPS の影響を明らかにするために, 前記の母体を妊娠 20 日に開腹し胎仔を観察した。ASA の胎仔毒性は LPS 負荷により著しく増強され, 吸収胚, 死亡胎仔, 骨格

の異常（波状肋骨，胸骨核の不相称）及び發育（体重増加，化骨進行）の抑制が高率で認められた。

SAの胎仔毒性についても検討したところ，SAの毒性もLPSにより著しく増加し，対応するモル濃度のASA投与群と胎仔異常の種類及びその出現頻度においてよく近似していた。

また，このLPSによるASAの母体及び胎仔毒性に対する増強作用は臓器内ATP濃度の低下を指標とした場合にも認められ，生化学的にも確かめられた。

一方，ASAは解熱作用を有しており，LPSの発熱作用と拮抗することが知られている。ASAの解熱作用と毒性の関係を知る目的で，ASAとSAの解熱作用を比較検討した結果，ASAはSAに比べ著しく強力な解熱作用を示すことが認められた。

以上から，ASAの解熱作用は主として，ASA分子に起因するのに対して，急性毒性，母体毒性及び胎仔毒性はいずれも主代謝産物SAに起因することが明らかになった。また，これらの毒性はLPSの負荷により著しく増強されることが明らかになった。

次に，ASAの母体及び胎仔毒性に対するLPSの増強について，その機作を明らかにするために母体血，各臓器及び胎仔内SA濃度を測定したところ，LPSの負荷群ではいずれもSA濃度の増加が認められた。特に胎盤及び胎仔のSA濃度の上昇が著明であった。これが胎仔毒性の増加の一因であると考えられた。

薬物の胎仔への移行あるいは作用の強さは母体血及び胎仔血中での蛋白質結合に影響される。そこで母体血清及び胎仔血清中でのSA-蛋白質結合について検討した。

胎仔血清を分析したところ，SA結合にあずかる蛋白質であるアルブミン濃度は低く，さらに主たる蛋白質である胎仔性蛋白質（ $\alpha$ -Fetoprotein）はSAにはほとんど親和性を示さないことが明らかとなった。したがって，胎仔血中での結合型SA濃度は極めて低いものと考えられた。

上記の結果から，胎仔へのSAの移行は主として母体血中の遊離のSA濃度に依存するものと考えられる。そこで母体血清のSA-蛋白質結合について検討した。その結果，SA-蛋白質結合能はLPSの投与により著しく低下することが認められた。この機作について明らかにするため，LPS投与後の血清成分の濃度の変化及び血清を活性炭処理した時のSA-結合能の変化を検討した。その結果，母体血清中の蛋白質濃度の低下及びSA-蛋白質結合の阻害物質である内因性遊離脂肪酸（FFA）の濃度の増加が，LPS投与後のSA結合能の低下の原因であることを明らかにした。

#### （結 論）

ASAの母体毒性および胎仔毒性はいずれもLPSの負荷により増強されることが明らかとなった。同時に，母体血，臓器および胎仔内のSA濃度の上昇が認められ，これがLPSによる増強作用の主因であることが，SAの毒性と比較することにより明らかとなった。

さらに，LPSによる胎仔内SA濃度の増加について検討し，母体のSA排泄速度の低下により血中SA濃度が高濃度で持続したこと，さらに母体血中のFFA濃度の著しい上昇と蛋白質濃度の減少により母体血中の遊離のSA濃度が増加したことがその主な原因であることを明らかにした。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は解熱薬であるアスピリンの母体と胎仔への毒性が、細菌感染時の発熱の主役をなす発熱物質の投与により増強される機作を明確にしたもので、薬学博士の称号を与えるにふさわしいものである。