The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	https://hdl.handle.net/11094/33614
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

【6】

氏名・(本籍)	伊丹孝文（いたみたかふみ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6171 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_{50}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）及び発育（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（α－ Fetoprotein）はＳＡに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。