The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	標識化合物の体内主として肝臓内動態に関する研究
Author(s)	藤井, 敏彦
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34765
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）	藤井敏彦（ふじい としひこ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6663 号
学位授与の日付	昭和59年11月30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	**標識化合物の体内主として肝臓内動態に関する研究**
論文審査委員	（主査）教授 青沼 繁 （副査）教授 近藤 雅臣　教授 鎌田 皎　教授 岩田平太郎

論文内容の要旨

種々の物質が有する生物学的役割，意義，言い換えれば，それらの生化学的，薬理学的作用は，動物体内という場での挙動を通して発輝されている。このような意味から，種々の薬物の体内動態を知ることは，薬物の生物作用発現の基礎的知見を与えるにとどまらず，広く一般の物質の体内動態，生物作用の場を理解する基本的な知見を与えると考えられる。本研究は，このような見地から，全身オートラジオグラフィーで認められた標識薬物放射活性の肝臓内分布様式の解明を試みたものである。

全身オートラジオグラフィーにおける肝臓内放射活性の分布様式は，均一である場合が一般的である。しかし，不均一，網状の分布を示す化合物も比較的数多く報告されている。著者も〔^{14}C〕dehydrocorydalineが，このような分布像を示すことを見い出した。しかし，今日までこの現象に関してあまり考慮が払われておらず，未解決の問題として残されていた。文献的考察より，肝臓内不均一分布を示す化合物は，その分布様式の経時的変化により次の3種に大別された。

1. 時間の経過によらず不均一分布が持続する。
2. 時間の経過と共に不均一から均一分布へ変化する。
3. 逆に，経時的に均一から不均一分布へと変化する。

この分類に基づき，1.〔^{14}C〕dehydrocorydaline，2.〔^{35}S〕chlorpromazineと〔^{14}C〕imipramine，3.〔^{14}C〕aminotriazoleをそれぞれの例として用い，肝臓内不均一分布に関して，薬物動態学的，組織学的，生化学的検討を行った。

全身オートラジオグラム上認められた上記4標識化合物の肝臓内不均一分布は，相互に類似しており，区別できなかった。ミクロオートラジオグラフィーの結果，〔^{14}C〕dehydrocorydaline，〔^{35}S〕chlor-

promazineは肝小葉辺縁性，〔^{14}C〕aminotriazoleは肝小葉中心性の局在を示すことを証明した。この結果は，投与直後に不均一分布を示す化合物と長時間経過後に不均一分布を示す化合物の形成機構が異なることを示唆している。

静脈内投与直後に不均一分布を示す〔^{14}C〕dehydrocorydaline，〔^{35}S〕chlorpromazine,〔^{14}C〕imipramineの非肝組織への移行性は，均一分布を示す化合物に比較して充分大きいことが，全身オートラジオグラフィー，ラジオメトリーによる分布実験，および肝臓摘出動物におけるみかけの分布容量測定によって明らかにされた。さらに，これらの薬物の肝臓への移行性も大きいことが，単離肝細胞への取り込み実験，全肝臓組織を用いた門脈内持続注入実験によって示された。一方，門脈内持続注入により定量的に〔^{14}C〕dehydrocorydalineを肝臓に輸送し，オートラジオグラフィーを行うと，小量注入後は不均一，大量注入後は均一分布を示す傾向が認められた。また肝小葉辺縁性障害マウスでは静脈内投与後にもかかわらず，〔^{14}C〕dehydrocorydalineは均一分布を示した。従って，肝臓への標識物質の輸送量，肝細胞の標識物質取り込み能が肝臓内不均一分布形成の重要な因子であることが示された。以上の結果より，静脈内投与直後におけるこれらの標識化合物の肝臓内不均一分布形成は，次のような機構によると考察した。これらの化合物は投与直後，非肝組織に高濃度に移行し，肝臓への輸送量が限定される。またこれらの化合物は肝細胞へ高濃度に移行する。従って，血流によって肝小葉内で最初に接触する辺縁領域の細胞に大部分の放射活性が移行し，中心部への輸送は極微量となり，肝小葉内の放射活性濃度に類洞に沿った急峻な勾配が形成される。これが全身オートラジオグラム上，不均一な分布像として観察されたものと結論した。このような移行機構は，薬動力学上のparallel tube modelの概念に類似している。また広く酸素，栄養素の肝臓への移行機構も同様と考えられており，従って，これらの標識化合物の肝臓内不均一分布は，循環血中から肝細胞への物質移行という通常の生理的現象を反映したものであった。

以後，前述したようにこれらの肝臓内不均一分布は，経時的に持続する場合（〔^{14}C〕dehydrocorydaline）と，均一分布に変化する場合（〔^{35}S〕chlorpromazine，〔^{14}C〕imipramine）の2種に分類された。〔^{14}C〕Dehydrocorydalineを門脈内に長時間持続注入すると均一分布を示すことはすでに指摘した。従って，不均一分布様式の経時的変化は，肝臓への放射活性の経時的輸送の多寡によると考えられる。投与直後，非肝組織に高濃度に移行した放射活性は，前者では経時的にほとんど減少しなかったのに対し，後者では減少し，対応して肝臓内放射活性濃度が上昇した。従って，不均一分布様式の経時的変化は，肝臓と非肝組織との放射活性物質の授受の相関関係の程度に依存することが明らかとなった。

すでに指摘した通り，〔^{14}C〕aminotriazole放射活性は肝小葉中心性に局在し，〔^{14}C〕dehydrocorydaline等とは異なった機構により不均一分布を形成するものと考えられた。〔^{14}C〕Aminotriazole投与後の全身凍結切片を酸およびメタノールで洗浄処理し，オートラジオグラフィーを行うと，放射活性の一部は肝臓において生体高分子と結合し，これが不均一に分布するという結果が得られた。また結合性放射活性の肝臓からの消失は，非結合性放射活性に比較し著しく遅延することが認められた。このため時間が経過し，非結合性放射活性が肝臓から消失すると，残存した不均一に分布する結合性放射活性が顕在化し，不均一分布を呈したと結論した。この機構は生体高分子との結合，言い換えれば生体高分子の化学的修飾という過程が含まれるため，毒性発現との関連において注目する必要があろう。

以上，全身オートラジオグラフィー分野で未解決の問題であった種々の標識化合物の放射活性の肝臓内不均一分布について解析した。その結果，全身オートラジオグラム上同一に認められる不均一分布様式は，二つのまったく異なった機構により形成されることを解明し，それぞれ薬物をはじめ種々の物質の生体内動態あるいは生物効果発現の解析において，示唆に富んだ問題を含んでいることを明らかにすることができた。

論文の審査結果の要旨

オートラジオグラフィーの分野で未解決の問題であった種々の標識化合物の放射活性の肝臓内不均一分布について，経時的変化で3種に分類し，その組織学的存在様式，形成機構につき，組織学的，薬物動態学的，生化学的手法等により検討し，肝臓内動態が非肝組織での動態と密接に関連しているものであることを示すとともに，肝小葉内での物質挙動が種々の酵素の局在，代謝物の局所的生成などと相俟って，肝毒性の局所的発現のような生物効果と関連しているものであることを示唆した。依って本論文が薬学博士としての価値あるものと認める。