

Title	ラット肝における還元的ハロセン代謝のチトクロームb5による修飾
Author(s)	田村, 信司
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36572
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	た　　むら　　しん　　じ 田　　村　　信　　司
学位の種類	医　　学　　博　　士
学位記番号	第　　8　2　4　4　号
学位授与の日付	昭　和　63　年　5　月　23　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	ラット肝における還元的ハロセン代謝のチトクローム b_5 による修飾
論文審査委員	(主査) 教　授　垂井清一郎 (副査) 教　授　鎌田　武信　　教　授　谷口　直之

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

ハロセン肝障害発生機序の1つとして、還元的脱ハロゲン反応時に産生される遊離ラジカル中間体による肝障害が考えられている。ハロセンはチトローム P-450系薬物代謝酵素により代謝され、2電子還元された後 2-chloro-1, 1-difluoroethylene (CDE) となる。しかし、1電子還元を受けた時点で中間代謝産物が遊離されると遊離ラジカル中間体となり、ラジカル反応を経て 2-chloro-1, 1, 1-trifluoroethane (CTE) が産生される。CTE産生は有害な遊離ラジカル中間体の産生を反映していると考えられる。一方、電子伝達系酵素であるチトクローム b_5 が第二電子の供給を促進することが知られており、ハロセンの還元的代謝においてチトクローム b_5 が有害なラジカル中間体の遊離を抑え、肝障害に抑制的に働く可能性がある。しかしながら還元的ハロセン代謝におけるチトクローム b_5 の関与についての詳細な検討はなされていない。

本研究では、還元的ハロセン代謝におけるチトクローム b_5 の関与を明かにし、ハロセン肝障害抑制の可能性を検討した。

〔方　　法〕

動物：体重200gのWistar系雄性ラットを用いた。チトクローム b_5 を誘導する目的でオリーブ油に溶解したマロチレート250mg/kg体重/日を14日間経口投与し、オリーブ油のみを同様に投与したラットを対照群とした。両群ともに実験8日前から0.1%フェノバルビタール水溶液を飲水させた。

*in vivo*での検討：両群ラット各々5匹づつを24時間絶食後14%O₂下1%ハロセン麻酔を施行し2時間目の動脈血中CTE及びCDE濃度を定量した。

*in vitro*での検討：両群ラット各々5匹づつから調整した肝ミクロソーム1mg蛋白を含む反応液において嫌気条件下で産生されたCTE及びCDEを定量した。

再構成系での検討：フェノバルビタール前処置家兎肝ミクロソームから精製したチトクロームP-450PB1 μ M, NADPH-チトクロームP-450還元酵素1.2 μ M及び dilauroylphosphatidylcholine 300 μ Mを含む再構成系にチトクローム b_5 を添加し、嫌気条件下で産生されたCTE及びCDEを定量した。

測定方法：CTE及びCDEはPorapak Qカラムを用いGLCにて定量した。

〔成績〕

1) マロチレート投与にて肝ミクロソーム中のチトクローム b_5 量が平均0.42から0.55nmol/mg蛋白に有意に増加した。チトクロームP-450量は両群間に差を認めなかった。

2) マロチレート投与により *in vivo*での動脈血中CTE濃度が低下しCDE/CTEは0.28から0.40に有意に上昇した。

3) マロチレート投与によりミクロソームを用いた *in vitro*でのCTE産生が41.7から37.2nmol/15分/mg蛋白と低下し、CDE産生が3.6から4.9nmol/15分/mg蛋白と有意に上昇した。CDE/CTEも有意に上昇した。

4) チトクローム b_5 を含まない再構成系においてもCDEは産生されたが、チトクローム b_5 を添加することでCDEの産生及びCDE/CTEの上昇、CTE産生の低下を認めた。

〔総括〕

マロチレート投与によりチトクローム b_5 を誘導することで *in vivo*での動脈血中CDE/CTEが有意に上昇し、肝ミクロソームによる *in vitro*でのCTE産生の低下、CDE生産の有意な上昇を認めた。再構成系においてもチトクローム b_5 の添加でCDE産生が促進されCDE/CTEも上昇した。

以上より還元的ハロセン代謝においてチトクローム b_5 がラジカル中間体の遊離を抑制し、CDE産生を促進することが明らかになり、ハロセン肝障害に対し抑制的に働きうることが示された。

論文の審査結果の要旨

ハロセン肝障害の発生機序の1つとして、還元的ハロセン代謝における遊離ラジカル中間体の産生の関与が考えられている。本研究は、還元的ハロセン代謝における遊離ラジカル中間体産生とこれにおよぼすチトクローム b_5 誘導の影響を、チトクローム b_5 を誘導したラットおよび対照ラット、さらに精製したチトクロームP-450系薬物代謝酵素よりなる再構成系を用い検討したものである。その結果チトクローム b_5 誘導が遊離ラジカル中間体産生を抑制する方向に代謝を変化させることが明らかになった。

本研究は肝ミクロソーム電子伝達系酵素であるチトクローム b_5 誘導がハロセン肝障害発生に対し予防的に働きうることをはじめて示すとともに、薬剤性肝障害の発生機序解明及びその予防法確立に有用

な情報を提供するものであり、学位に値すると考えられる。