

Title	塩酸オキシブプロカインの代謝機構に関する研究
Author(s)	糟谷, 史代
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37495">https://hdl.handle.net/11094/37495</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</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)	かす 糟	や 谷	ふみ 史	よ 代
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	9407	号	
学位授与の日付	平成2年11月6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	塩酸オキシプロカインの代謝機構に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 近藤 雅臣			
	(副査)			
	教授 西原 力 教授 三村 務 教授 三浦 喜温			

### 論文内容の要旨

安息香酸類をはじめとするカルボキシル基の代謝反応として、グリシン抱合及びグルクロン酸抱合等、数多くの報告がなされている。しかし、代謝に関与する酵素についての情報は少なく、同じ基質を競り合う抱合反応の制御機構もまだよくわかっていない。このことは、オキシプロカインの研究より、従来の構造からの予測とは異なった代謝の結果が得られたことから示唆された。そこで、本研究は安息香酸誘導体のグリシン抱合を調節している因子をより明らかにする目的で、安息香酸誘導体の構造と代謝関連の観点から検討を加え、更にグリシン抱合の機構についても考察した。また、塩酸オキシプロカインは容易に加水分解を受けて安息香酸誘導体となるが、代謝についての詳細な報告がない。そこで、オキシプロカインの生体内動態、特に代謝と排泄に重点をおいて、ヒト、ラットおよびウサギを対象に検討した。

塩酸オキシプロカインのヒト、ラット及びウサギにおける代謝を検討した。ヒト、ラット及びウサギ尿中より、未変化体、オキシプロカインのN-oxide体(M-1)、3-butoxy-4-aminobenzoic acid(M-2)、3-butoxy-4-acetylamino benzoic acid(M-3)、3-hydroxy-4-aminobenzoic acid(M-4)、3-hydroxy-4-acetylamino benzoic acid(M-5)、更にM-2のグリシン抱合体(M-6)あるいはグルクロン酸抱合体(M-7)、M-4とM-5のグルクロン酸抱合体(M-8、M-9)の計10種の代謝物を同定した。ラット胆汁中においては、尿中で同定されたM-1とM-3以外の8種の代謝物を同定した。代謝様式にヒト、ラット及びウサギ間での種差は認められなかった。ベンゼン環に3種の置換基を有するオキシプロカインは多岐にわたる代謝を受けることを明らかにした。

塩酸オキシプロカインの代謝及び排泄の動態をより明らかにするために、オキシプロカイン及びその代謝物を定量した。これらを定量するための方法がまだ報告されていないので分析法について検討した。

代謝物の性質が多様であるため3種の方法をまず確立した。未変化体の定量にはGCを使用した。酸性代謝物であるM-2, M-3, M-4及びM-5は生体成分由来の妨害ピークが多く, GC法では定量が困難であるために, 各々の特徴的な各種フラグメントイオン,  $m/z$  353, 395, 369, 411 を選んだGC-MSにより定量した。極性の高い水溶性代謝物である抱合体は難揮発性であり, 気化を要するGCあるいはGC-MS法では測定が困難であるためHPLCにより定量した。

これらの方法を用いて, ヒト, ラット及びウサギ尿中の代謝物を定量した。ヒト, ラット及びウサギにおいてオキシプロカインはほとんどがすぐに代謝されることがわかった。ヒトとウサギ尿中の主代謝物はM-7であり, 代謝物の尿中排泄様式は非常によく似ていた。それに対し, ラットにおける尿中の主代謝物はM-2であり, 尿中への排泄量に種差が認められた。これは排泄経路の違いによるもので, ラット胆汁中への排泄は主としてM-7であった。主代謝物以外はヒト, ラット及びウサギともに非常に少量であった。オキシプロカインの代謝物は安息香酸誘導体であるにもかかわらず, グリシン抱合体よりも, グルクロン酸抱合体の方が形成されやすいことを明らかにした。このことは構造と代謝相関の理解から予測した結果と相違していた。

オキシプロカイン代謝物がグリシン抱合を受けにくい理由を明らかにするため, グリシン抱合の制御機構について, 安息香酸誘導体の構造と抱合との相関の観点から検討を加えた。安息香酸誘導体の脂溶性とグリシン抱合との関係について whole animal を用いた実験結果が若干報告されている。脂溶性の寄与を明らかにするためにも, 輸送過程や代謝などの生体内変化のファクターを除いたグリシン抱合形成の主要な場である肝臓及び腎臓のミトコンドリアを用いて, グリシン抱合に及ぼす因子について検討した。オキシプロカイン関連代謝物(di-置換安息香酸誘導体)がグリシン抱合を形成しうるかどうかについて, マウス, ラット及びウサギの肝臓と腎臓のミトコンドリアを用いて検討した。比較のために安息香酸とパラアミノ安息香酸を用いた。また, グリシン抱合が脂溶性とどの程度相関性があるのかについても検討した。同時に種差及び肝臓と腎臓の酵素活性の比較を行った。まず, 検討に当たり, 安息香酸誘導体及びそのグリシン抱合体の同時定量法として, 簡便で特異的なHPLC法を確立した。この方法に基づいて検討を行い, これら化合物のグリシン抱合体の形成はマウス, ラット及びウサギにおいて, また, 肝臓と腎臓との間で大きな差がないことを認めた。オキシプロカイン関連代謝物のグリシン抱合体は少量しか検出されなかった。このことは, オキシプロカインの代謝物としてグリシン抱合体が検出されなかった理由を説明する根拠となった。グリシン抱合は脂溶性だけで論じることは難しく, 別のファクターの関与が考えられた。

グリシン抱合を調節している因子をより明らかにする目的で, 28種の安息香酸誘導体のグリシン抱合をラットの肝臓と腎臓のミトコンドリアを用いて検討した。一連のメタ位置換体及びdi-置換体のグリシン抱合についてほとんど報告されていないため, これらの抱合体形成についても検討を加えた。肝臓と腎臓のグリシン抱合の酵素活性はよく似ており, 安息香酸誘導体に対し同じ特異性を持つことを明らかにした。また, グリシン抱合に関与する酵素は狭い基質特異性を有することも明らかにした。その抱合の程度を安息香酸誘導体の疎水性, 電子的及び立体的因子の関数を用いて定量的解析を行い, グリシン抱合の機構について考察した。グリシン抱合は化合物の脂溶性と置換基の大きさに依存することを明らかにした。

このことから、グリシン抱合機構として、酵素と基質とは疎水相互作用、立体的相互作用により結合すること、また基質結合部位は狭いことが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

塩酸オキシプロカインの代謝機構に関する研究を行ない、その代謝物を同定して代謝経路を明らかにした。

また、ヒト、ラットおよびウサギの尿中代謝物を検討した結果種差はみられなかったが、尿中排泄量には種差がみられ、このことは主代謝物の排泄経路が異なるためであることを明らかにした。一方、本物質の代謝過程において抱合体の形成があるが、グリシン抱合体はわずかであり、グルクロン酸抱合体が主であることを明らかにした。グリシン抱合体が少ないことの理由として、グリシン抱合に関与する酵素が安息香酸誘導体に対し、狭い基質特異性を有するためであることを証明した。これらの知見は局所麻酔剤の代謝過程を明らかにしたもので薬学博士の学位を授与するに値するものと判定した。