

システアミンの生物活性

篠田 雅人

星薬科大学 生化学教室

Biological Aspects of Cysteamine

MASATO SHINODA

Department of Biochemistry, Hoshi College of Pharmacy

はじめに

広島、長崎での原爆投下（1945年）にはじまり、マーシャル群島ビキニ環礁における水爆実験（1954年）による第五福竜丸乗組員の被曝と原爆マグロの国内陸揚げさわぎ、大陸での度重なる核実験による放射性降下物（死の灰）の影響、最近では1986年4月26日ソ連キエフ市南方約150kmのチェルノブイリ原子力発電所でおきた史上最大の原子炉爆発により飛散した放射性物質による地球上の広範囲の汚染など、我が国を取巻く環境に次々と放射線障害につながる事件が発生しつつある。これらの事例はそれぞれが異なった形態で発生しており、人体に対する影響も異なるため、障害を防護する手段も一律には論じられないが、日頃、放射線防護薬剤に関わる研究を続けているためか、ソ連の事故以来新聞社からも取材に来るようになった。

著者らが行っている研究の範囲は、体外から放射線を被曝した場合（外部被曝）の障害に対する防護薬剤であって、放射性物質が体内に取込まれた場合（内部被曝）の対策は別問題である。

著者がこの研究を開始したのは1961年からであるが、当時我が国ではこの種の研究がまだ少なく、海外の報告例を参考にして手さぐりで実験を進めたが、最も多くの報文に取上げられていた

薬物がシステアミンであった¹⁻⁷⁾。そこで著者もこのシステアミンを取上げ、これがきっかけとなり、今日までの長いお付き合いとなってしまった。本稿ではシステアミンの示す生物活性を中心に現在までの調査ならびに研究の経過を総括した。

1) 化学的性状

システアミンは化学的に 2-aminoethanethiol あるいは β -mercaptoethylamine で表わされ、cysteamine または MEA と呼ばれている。炭素2個の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ の両側に SH 基と NH_2 基が付いた極めて簡単な化学構造である。分子量 77.15, 融点 $97\sim 98.5^\circ\text{C}$, 水に溶けやすく、アルカリ性を示す。空気中でも酸化され、2分子が S-S 結合したシスタミン cystamine に変化する。一般には HCl 塩が市販され、使用されている。HCl 塩は分子量 113.60, 融点 $70.2\sim 70.7^\circ\text{C}$ であり、水、アルコールに可溶である。化学構造上はアミノ酸であるシステイン cystein の脱カルボキシル化したものであり、また、金属とキレート化合物を形成するキレート試薬としても市販されている物質である。

生体内では重要な補酵素である Coenzyme A の構成部分でもある化合物である。(図 1)

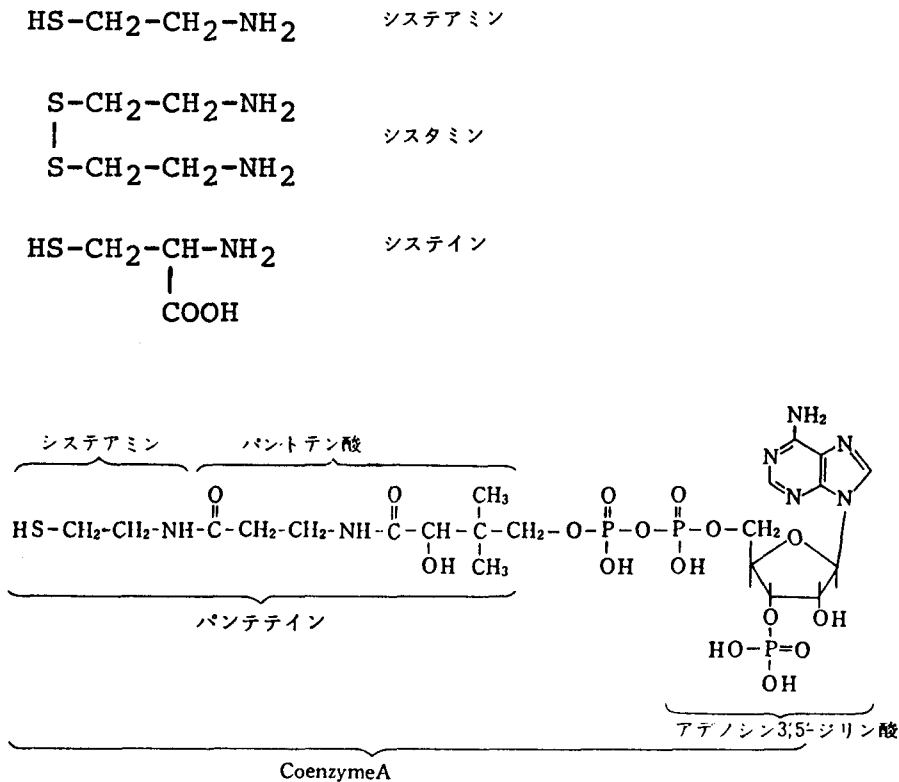


図 1 システアミン関連物質の化学構造

3) 毒性および生体内変化

生体に対する薬物の活性を測定する場合に、まず考えることは投与量の設定である。そのためには毒性の発現する量(致死量)を知る必要がある。

著者らは ddY 雄マウス(生後5週令)を用いて腹腔内投与による MEA の LD₅₀ を測定したところ、MEA の free base では 400.9mg/kg (5.19 m mol/kg) であり⁹⁾、HCl 塩の場合には 507.5 mg/kg (4.46 m mol/kg) であった⁹⁾。MEA 投与によって起こる死亡はいずれの場合も急性であり、死亡例はほとんど投与後 24 時間以内に認められた。

MEA の塩類の差による毒性(LD₅₀)と致死量の放射線に対する防護効力をマウスについて比較

した結果がまとめられているが(表 I)、著しい差は見られない¹⁰⁾。しかし、この結果は著者らの場合と比較すると値が小さく、毒性が強くと示されている。

表 I システアミンの各種塩類の毒性と放射線防護効力の比較¹⁰⁾

塩	毒性 (LD ₅₀) (mg/kg)	放射線防護効力 (%)
塩 酸 塩	330	60
	344.2	100
臭化水素塩	333	90
アスコルビン酸塩	380	70
	414	50
ニコチン酸塩	395	70
	412.5	48
サリチル酸塩	228.5	0~50
安息香酸塩	—	30~70

MEA の生体内への吸収は著しく速く、腹腔内注入後2分ですでに血液中に検出され¹¹⁾、15分では著明量が血液に移行している¹²⁾。腹腔からの吸収は20分間でほぼ完全に行われる¹³⁾。

MEA の体内分布に関しては、³⁵S-MEA 8mg をラットに皮下注射した場合に、投与30分後に腎、副腎、甲状腺、脾、骨髄、小腸、肺、肝などが血清より高い放射能を示した¹³⁾。マウスについても³⁵S の分布により測定すると、腹腔内投与1時間後に肝、腎、腸、脾、脳などが血液より高い値を示している¹²⁾。これらの結果は造血、消化、分泌に関与する器官(放射線感受性の高い器官)に蓄積することを示している。

マウスに³⁵S-MEA を投与した場合の尿排泄物をクロマトグラフィーによって分別すると、雄雌ともに多量の未変化の MEA (尿中の放射能の42.8%, 38.6%)のほか、タウリン、ヒポタウリン、硫酸塩(いずれも約15%)、シスタミン、シスタミンジスルフォキシド(約5%)が認められている¹⁴⁾。ヒトの場合にも3名に対して³⁵S-MEA 安息香酸塩を静注すると、8時間までに約10%が MEA の形で尿中に排泄され、残りはその他の変化生成物として排泄されている¹⁰⁾。

3) 生体に対する影響

呼吸系

呼吸系に対する MEA の作用に関する文献は数多く見られるが、投与量、投与方法の差により一定した傾向は示されていない(多くの文献がソ連のものであり、原報の見られないものは成書¹⁰⁾より引用した)。

イヌ、ネコ、ウサギに MEA あるいはシスタミンを静注すると、20mg/kg 以下では呼吸に本質的な変化は起こらないが、20~60mg/kg では呼吸の昂進、時には停滞が起こり、75~120mg/kg になると昂進、停止、麻痺により死亡する。

イヌに MEA の最大量を投与しても右心室の血液の酸素飽和の状態は変化しないという報告¹⁵⁾があるが、ウサギに MEA またはシスタミンを投

与すると静脈血中の酸素含量が若干低下したという報告¹⁶⁾もあり一定せず、薬物の放射線防護効果と酸素消費との関係は明らかではない。

循環系

MEA の心臓・血管系に対する作用も種々報告されている。

MEA をウサギやネコに静脈内投与すると血圧下降効果があり、これは血管壁に対する直接作用と考えられている¹⁷⁾。

著者らもマグヌス法によりラット摘出大動脈に対する MEA の直接作用を検討した。この方法によると MEA 単独では作用しないが、ノルエピネフリンによる収縮作用には拮抗することを認めている。また、イヌ後肢血流量に対しては MEA が一過性の増加作用を示した¹⁸⁾。

消化器および内分泌系

MEA の消化器に及ぼす反応には内分泌系の機能を介している場合が認められているので、まとめて記載した。

MEA (シスタミンも同様であるが)を大量にヒトが服用すると、悪心、嘔吐、下痢が起こり、イヌ、ネコ、サルでも唾液の流下、嘔吐、下痢が起こる。この場合にゾンデを用いて薬物を胃に導入すると嘔吐の誘発を避けることができるので、口腔粘膜に薬物が接触することにより嘔吐中枢を刺激することが考えられる。

摘出腸管に対する直接作用についてはシスタミンを用いた報告が多く、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムなどの作用に抑制的に働く傾向にあるが、MEA についても同様の傾向を示している¹⁰⁾。著者らもマグヌス法によりマウスの摘出十二指腸管に対する作用を検討したが、シスタミンは弛緩作用を、また AET (MEA の誘導体の一種)は収縮作用を示すのに対して、MEA はほとんど作用を示さなかった¹⁸⁾。

近年、Szabo らによって、MEA 投与に基因する十二指腸潰瘍の発生とその機序が追求されている。彼らはラットに MEA を投与すると十二指腸潰瘍が誘発されることを認め、さらにソマトスタ

チンを投与することにより、このシステアミン潰瘍の発生が抑制されることを発見した^{19,20)}。この結果はこの潰瘍がガストリンや胃酸の分泌に関係あることが明らかとなるとともに、MEA がソマトスタチンの分泌にも影響することが示唆された。事実、SD 雌ラットに MEA・HCl を胃内投与すると4時間後のソマトスタチン含量が、胃粘膜 1/3、十二指腸粘膜 1/4、脾 1/13、視床下部 1/4 にそれぞれ減少することを認めた²¹⁾。消化管ホルモンの一種である VIP の濃度には影響が見られず、同じ潰瘍発生薬であるプロピオニトリルにはこの様な変化は起らないという。

MEA を皮下投与すると中枢神経系のソマトスタチン含量を低下させるが、特に視床下部が著しく、旁室核では 70~80% も低下するという²²⁾。ゲル濾過法によって視床下部ソマトスタチンの分子量の変化を測定すると、分子の大きい somatostatin-28 と、通常の somatostatin-14 が同じ割合で低下するという。

MEA 誘発十二指腸潰瘍の発生に副腎の機能に関与していることを示す報告がある。雄ラットに MEA を皮下投与すると全例が十二指腸潰瘍となるが、副腎摘出5日後に投与すると十二指腸には発生せず、全例が胃潰瘍となった。副腎摘出とブレドニゾン前処置した動物では全例に両潰瘍が発生したという²³⁾。

MEA は下垂体前葉からのプロラクチンの分泌にも強く影響している。成熟雄ラットに MEA 300mg/kg を皮下注射すると8時間後には対照群に比較して、プロラクチン含量が下垂体前葉では 1/14、血清では 1/65 に減少した。この変化は in vitro で前葉細胞の培養系でも認められるという²⁴⁾。この条件では他の下垂体前葉ホルモンである LH と TSH が微かに減少するが、GH と TSH には影響しないという²⁵⁾。なお、プロラクチンの分泌に対して視床下部ドーパミンが抑制的に作用しているが、MEA の作用はこのドーパミン・レセプターを介していないことも知られている²⁴⁾。

4) 放射線障害防護作用

アミノ酸は一般に脱カルボキシル化してアミンにすると、放射線防護効力（この章では以後防護効力と略す）が発現あるいは増強されることが Bacq²⁶⁾ により発表され、システインの脱カルボキシル化された MEA に強力な防護効力が認められ、現在に至るもなお防護物質の代表化合物と見做されている。

MEA の防護効果に関する報告は膨大な数であるが^{1~7)}、著者らもマウスあるいはウサギに対する防護効力を測定した。放射線による障害は被曝した放射線の線量および線質の差によって発現する障害の様相が著しく異なるので、種々の照射方法によって生ずる各種の障害に対する防護効果を検討した。

防護薬の開発のためのスクリーニングとしてもっとも広く用いられている方法は、30日以内の致死量のX線照射に対するマウスの延命効果（生存期間の増加）を指標としたものである²⁷⁾。著者らも 200 kVp の深部照射用 X 線を用い、600~900 R を全身照射した雄マウスに対して、照射前 5~30 分に 0.1~2.0 m mol/kg の腹腔内投与が有効であり、用量と防護効力との間に有意な直線関係のあることを確かめた^{8,28)}。

最近種々の線質の放射線発生装置が開発されているが、その中で比較的大線量のX線照射が可

表 II システアミンの投与量と放射線生存防護効力

システアミン ^{a)} (m mol/kg)	生存防護効力 ^{b)}	
	200 kVp. X 線 800 R	70 kVp. X 線 2000 R
2.00	2.87	3.12
1.00	1.99	2.42
0.50	1.66	1.24
0.25	1.18	1.12
0.12	1.09	1.36


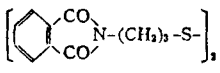
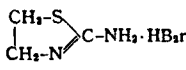
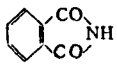
a) 照射前5分に腹腔内注射 (n=10)

(薬剤投与+X線照射)群

30日間平均生存日数

b) 生存防護効力 = $\frac{\text{X線照射対照群 30日間平均生存日数}}{\text{X線照射群 30日間平均生存日数}}$

表 III システアミン関連化合物の毒性と放射線防護効力

No.	Compound	Structure	Molecular weight	LD ₅₀ ^{a)}		Dose ^{b)} (m mole/ kg)	Survival eff- ect ^{c)}	Wei- ght eff- ect ^{d)}	Sign used in Fig.2
				(mg/kg)	(m mole/ kg)				
1	MEA	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{SH} \cdot \text{HCl}$	113.60	507.5	4.46	2.0	2.20	1.47	○—○
						1.0	1.99	1.35	
						0.5	1.56	1.23	
						0.25	0.96	1.11	
2	AED	$[(\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-)]_2 \cdot 2\text{HCl}$	225.22	524.0	2.32	1.0	2.21	1.47	●—●
						0.5	2.09	1.40	
						0.25	1.67	1.28	
						0.12	1.03	1.02	
3	MPA	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SH} \cdot \text{HCl}$	127.63	600—500	5—4	3.2	1.84	1.05	△---△
						1.6	1.46	1.04	
4	APD	$[(\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-)]_2 \cdot 2\text{HCl}$	253.26	500—400	2—1.5	1.2	2.05	1.20	▲---▲
						0.8	1.17	1.12	
						0.4	1.26	1.01	
						2.0	1.25	1.06	
5	phthaloyl MPA		221.17	900—800	4—3.6	1.0	1.66	1.13	▽---▽
						2.0	1.25	1.06	
6	phthaloyl APD		440.34	>900	>2	1.0	1.01	1.07	▼---▼
						0.5	1.70	1.17	
						1.0	2.44	1.33	
						0.25	1.47	1.13	
7	MEG	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{matrix} \text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH} \cdot \text{HBr}$	200.13	452.2	2.25	1.0	2.44	1.33	□—□
						0.5	2.03	1.24	
						0.25	1.47	1.13	
						0.12	1.04	1.16	
8	GED	$[\begin{matrix} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{matrix} \text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-]_2 \cdot 2\text{HBr}$	398.22	279.2	0.57	0.25	2.06	1.32	■—■
						0.12	1.46	1.13	
						0.5	1.99	1.25	
						0.25	1.52	1.12	
9	MPG	$\begin{matrix} \text{HN} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{matrix} \text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH} \cdot \text{HBr}$	214.16	220.5	1.03	0.5	1.99	1.25	◇---◇
						0.25	1.52	1.12	
						0.12	1.04	1.16	
						0.06	0.84	1.05	
11	AES	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{SSO}_3\text{H}$	157.14	787.0	5.00	4.0	2.19	1.17	▷—▷
						2.0	1.77	1.05	
						1.0	0.94	1.09	
						2.0	1.37	1.22	
12	APS	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{SSO}_3\text{H}$	171.15	568.9	3.32	2.0	1.37	1.22	◁---◁
						1.0	0.94	1.09	
						0.5	1.25	1.11	
						0.25	0.99	0.99	
13	2-AT		183.09	373.3	2.03	1.0	1.47	1.11	●—●
						0.5	0.99	0.99	
						0.25	1.90	1.26	
						1.0	1.57	1.11	
14	2-AP	$\text{CH}_3-\begin{matrix} \text{CH}_3-\text{S} \\ \\ \text{CH}_2-\text{N} \end{matrix}-\text{C}-\text{NH}_2 \cdot \text{HBr}$	197.11	281.6	1.42	0.5	1.85	1.34	●—●
						0.25	1.90	1.26	
						1.0	1.57	1.11	
						0.5	1.25	1.11	
15	N-diMe- MEA	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH} \cdot \text{HCl}$	141.62	420—280	3—2	1.0	1.57	1.11	×—×
						0.5	1.25	1.11	
						0.25	2.06	1.37	
						0.12	1.27	0.95	
16	AEGE	$\begin{matrix} \text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{S} \\ \\ \text{HN} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{matrix} \text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{S} \cdot 2\text{HI}$	448.99	270—135	0.6—0.3	0.25	2.06	1.37	⊗—⊗
						0.12	1.27	0.95	
						4.0	0.80		
						2.0	0.85		
17	phtha- limide		147.13	>1200	>8	4.0	0.80		
						2.0	0.85		

a) 腹腔内注射

b) X線 700R 照射前5分に腹腔内注射

c) 生存防護効力(表IIと同じ)

d) 体重防護効力 = $\frac{\text{(薬剤投与+X線照射)群の14日後体重変動率}}{\text{X線照射群の14日後体重変動率}}$

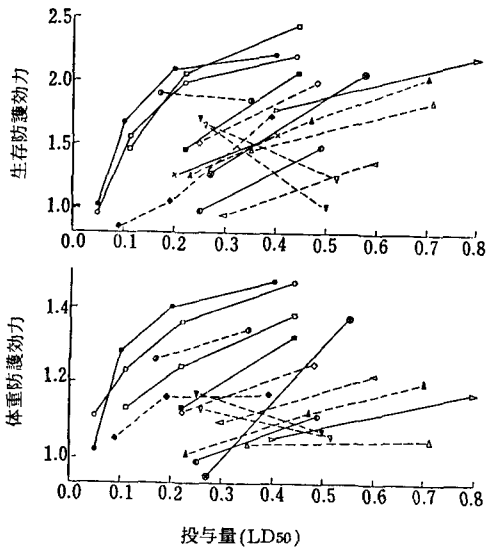


図2 システアミン関連化合物の放射線防護効力と毒性との相関 (表 III 参照)

能であり、細胞レベルでのX線照射や、動植物標本のX線写真撮影などに便利な軟X線照射装置が広く利用されるようになった。著者らはこの装置を応用して防護薬剤の効力試験が可能な方法を考案し²⁹⁾、この方法によっても MEA に高い延命効果のあることを認めた (表 II 参照)。

SH 基を有する化合物に防護効力の認められるものが多い。著者ら^{9, 31, 32)}も数多くの SH 化合物について防護効力を比較したが、この中でも MEA が最高の防護効力を示した (表 III, 図 2 参照)。

生体内で SH 基が遊離されるような化合物にも強い防護効力の認められるものがある。その代表的なものとして AET (2-aminoethylisothiuronium-Br-HBr) がある。この化合物についても防護効力を確かめ、MEA とよく一致した効果の傾向を認めている^{8, 28)}。そこで、毒性を考慮して各薬物の LD₅₀ 量を単位にとり、等しい毒性量での MEA と AET の併用 (このように 2 種以上の防護薬を併用することを防護薬のカクテル anti-radiation cocktail と呼んでいる) した場合の防

護効力と毒性とに及ぼす影響を検討したところ、防護効力に関しては相加効果を示し、効力発現の機序は等しいものと考えられるが、毒性 (致死量) に関しては一部に拮抗作用があるのか、著しい軽減がおこることを認めた³³⁾。この事実は防護効力を維持しながら毒性に対しては軽減をはかることが可能であり、カクテルによる実用化を考慮するならば、両薬物の併用は著しく有効な手段を提供したものといえる (図 3 参照)。

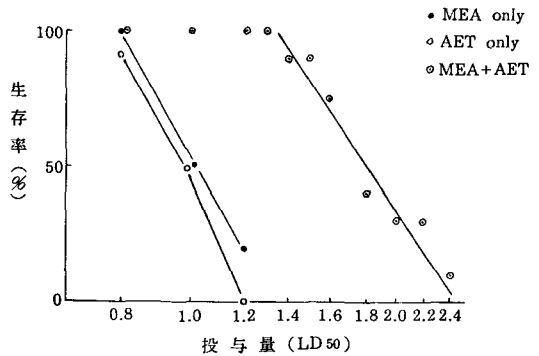


図3 毒性に対する MEA と AET の併用効果

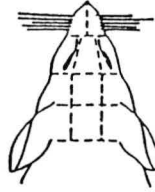
放射線による障害が発現する初期の段階で著しい体重減少のおこることが臨床的にも知られているが、この体重減少に対しても MEA が防護効果を示すことを認めた³⁴⁾。この場合にはマウスに X 線 400~600R (致死量より少ない線量) を全身照射し、照射 2 週間後の体重変動率に注目し、MEA を照射 30 前分に腹腔内投与すると、0.25~2m mol/kg の範囲では用量と防護効力とが有意な直線関係を示した。

生物が外部被曝すると、まず最初に放射線の通るところが皮膚組織である。他方、放射線の物質あるいは生体に対する透過性はその波長の長短によって左右され、波長の短いほど透過性が強くなる。放射線の波長の変化により生体に対する透過性が変化すると、発現する障害にも質的な差が生じる。長波長の放射線を照射するとその大部分が皮膚に吸収されるため、短波長の場合には観察しにくい皮膚障害を誘発することが可能である。著

表 IV 放射線皮膚障害のスコア表

1) 頭部皮膚障害

Reaction of head (頭部の反応)	Score
No visible effect (無影響)	0
Slight epilation (軽微脱毛)	1
Severe epilation (重症脱毛)	3
Complete epilation (完全脱毛)	6
Epilation of eyelid (まぶたの脱毛)	3
Slightly fused eyelid (軽微なまぶたの癒合)	5
Severely fused eyelid (重症のまぶたの癒合)	10
Vasodilatation of auricle (耳介の血管拡張)	6
Slight atrophy of auricle (耳介の軽微萎縮)	9
Severe atrophy of auricle (耳介の重症萎縮)	12



注 (1)

頭部皮膚障害のスコアは図の様に耳のつけ根の後ろを結んだ線より前が頭部と仮定し、ほぼ等面積の11ブロック毎に表の(1)のスコアをあてはめ、11ヶ所のスコアの合計を一匹のスコアとして数値処理をした。

2) 背部皮膚障害

Reaction of dorsum (背部の反応)	Score												
	Injury area ($\times 10^2$ mm ²) (障害面積)												
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-
No visible effect (無影響)	0												
Slight epilation (軽微脱毛)	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7
Severe epilation (重症脱毛)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Fairly complete epilation (ほぼ完全脱毛)	4	5.5	7	8.5	10	11.5	13	14.5	16	17.5	19	20.5	22
Complete epilation (完全脱毛)	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Complete epilation and moist exudation (完全脱毛と湿潤性渗出)	10	13	16	19	22	25	28	31	34	37	40	43	46
Ulceration (潰瘍形成)	16	19	22	25	28	31	34	37	40	43	46	49	52

注 (2)

背部皮膚障害のスコアは表の(2)の7段階の症状と障害面積より該当スコアを求め、症状の異なる部位すべてを合計し、それを一匹のスコアとして数値処理をした。

者らではできるだけ長波長のX線を発生せしめるために、ベリリウムの照射口をもつ軟X線発生装置を用い、雄マウスに対して30kVp, 10mAの条件で、背部より全身照射した。この条件ではマウスの体重、末梢の赤血球および白血球には著しい影響を与えることなしに、照射後14~35にかけて頭部および背部に脱毛、潰瘍、眼瞼癒着、耳殻萎縮など放射線特有の皮膚障害を発生させること

ができたので、この障害を定量化するためのスコアを設定し、防護効果の定量化を検討した³⁵⁾。表IVには最新のスコア表を示した。

マウスに長波長の軟X線を照射すると図4の対照群に示したような皮膚障害が発生するが、照射前にMEAを投与(ip)しておくことと障害の発現をほとんど防止することができた(図4参照)。この効果は900~2100R照射の範囲で認められ(図5

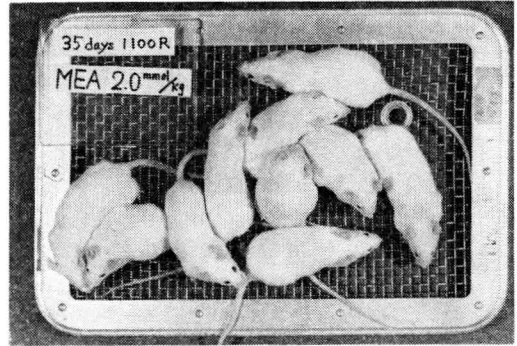
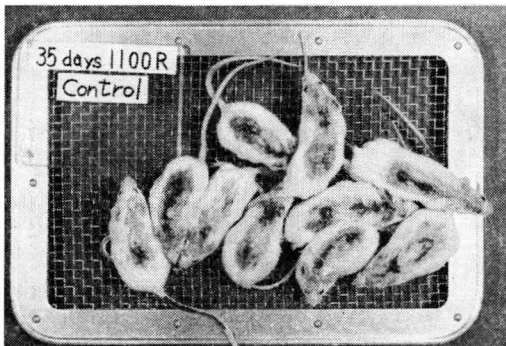


図4 マウス放射線皮膚障害に対するシステアミンの効果

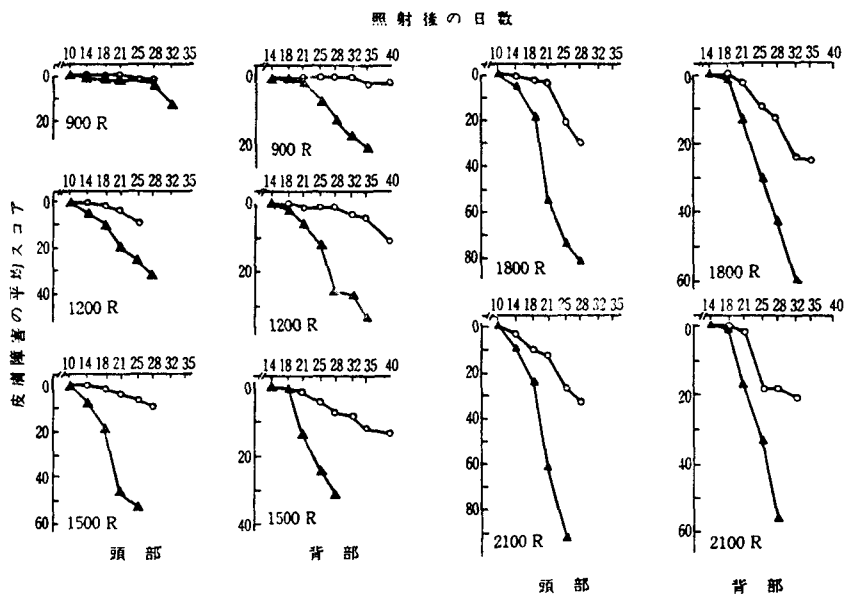


図5 軟X線照射マウスの皮膚障害に対するシステアミンの防護効果

▲—▲：対照群
○—○：システアミン (2 m mol/kg, 照射前 30 分 i.p.) 投与群

参照), 皮膚障害に有効な薬物のスクリーニングが可能な方法を設定することができた³⁶⁾.

放射線障害の主要な部分を占める造血機能障害に対する薬物の研究は数多くなされているが, まだ完全にその効果の証明された薬物は発見されていない. 著者らも雄ウサギにX線 200~800 R 照射した場合の末梢白血球の減少に対して, MEA 腹腔内投与の効果を検討したが, 十分な防護効果は認められなかった³⁷⁾.

生体内の組織あるいは器官の放射線に対する感受性はその種類により著しい相異のあることが知られているが, 雄マウスのX線 50~600 R 全身照射により, 脾臓と胸腺は照射後急速な重量減少がおこり, 辜丸は徐々に減少反応が進行するが, いずれもその変化は照射線量と直線関係を示すことを認めた³⁸⁾. この減少反応に対して, 著しい延命効果の認められる量の MEA を投与したが, いずれの臓器に対しても, 防護効果は発現しなかった³⁸⁾.

以上のごとく, 放射線障害に対する MEA の防

護効果にはかなり選択性があり, 致死効果, 体重減少, 皮膚障害に対しては著しく有効であるが, 造血障害, リンパ系臓器および性腺の重量減少に対しては効果が得られていない. なお, 造血系, リンパ系組織に対して十分な防護効果の認められる薬物はまだ発見されておらず, 今後の課題と考えられる.

5) 肝障害防護作用

肝障害は病態的に肝実質障害と胆汁分泌障害 (胆汁うっ滞) に大別されている. 実験的肝実質障害については, 四塩化炭素 (CCl₄), チオアセタミド, D-ガラクトサミン, エチオニンなどの誘発物質を用いて多くの検討がなされている³⁹⁾. 一方の実験的胆汁うっ滞については実質障害ほど研究が進んでいないが, α -naphthylisothiocyanate (ANIT) による胆汁うっ滞が報告されている⁴⁰⁾. 一方, 肝臓薬と呼ばれているシステイン, グルタチオン, メチオニン, チオクト酸, チオプロニン, パンテチンなどはいずれも含イオウ化合物であ

り、放射線防護効力の認められる薬物が含まれている。そこで放射線防護薬物の代表的な化合物である MEA について肝障害に対する防護効果を検討した。

肝実質障害に対する効果

CCl₄ はヒト急性肝障害によく似た症状を誘発することから、肝実質障害の実験モデルとしてラットの CCl₄ 肝障害が研究面で広く応用されている³⁹⁾。なお、CCl₄ による肝障害発現機構は肝細胞中の薬物代謝酵素系により、反応性の高いフリー・ラジカル $\dot{C}Cl_3$ に変化するためといわれている^{41, 42)}。

著者らもこの CCl₄ 処理によるラットの血清ならびに肝成分の変化を障害の指標として測定すると同時に、MEA の防護効果を検討した⁴³⁾。ウイスター系雄ラットに CCl₄ を腹腔内注射し、その前に MEA を投与すると CCl₄ 処理によって血清中に逸脱した S-GOT, S-GPT, S-Alp および肝 G6Pase の変動を有意に防護することを認めた(図 6 参照)。この効果は MEA の経口投与でも発現する(図 7)。この実験条件でシスタミンは MEA とほぼ同等の効力を示すが、同じ SH 系化合物であるチオプロニン、システイン、WR-2721 (MEA

の誘導体)には弱い効力しか認められなかった(図 8)。これらの結果は MEA が CCl₄ 肝障害に対する防護薬物のスクリーニングの際の標準物質として適当であることを示している。

胆汁うっ滞に対する効果

実験的胆汁うっ滞誘発物質として ANIT が知られており、その機序についても検討されている^{44, 45)}。また、肝実質障害型と考えられている

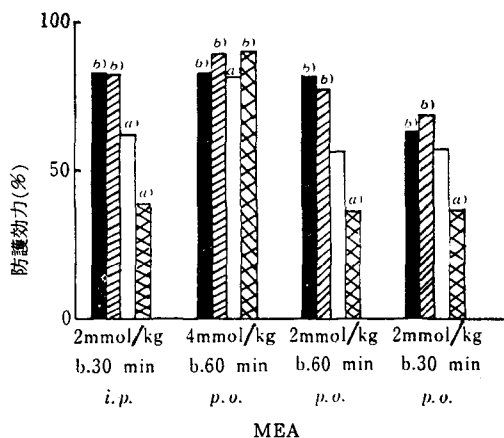


図 7 CCl₄ 処理ラットに対する MEA 経口投与の効果
 ■ S-GOT; ▨ S-GPT; □ S-Alp; ▩ L-G 6 Pase
 a) p<0.05, b) p<0.01

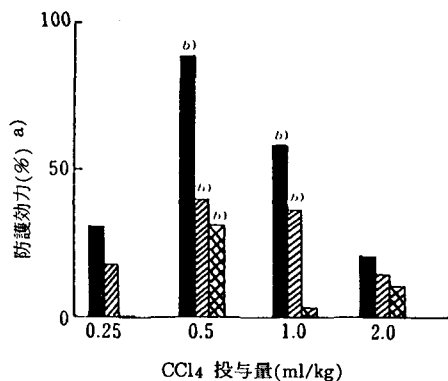


図 6 CCl₄ 処理ラットの S-GOT, S-GPT および L-G 6 Pase に対する MEA の防護効力

$$a) \text{ 防護効力 (\%)} = \frac{\text{CCl}_4 \text{ 群} - (\text{薬物} + \text{CCl}_4) \text{ 群}}{\text{CCl}_4 \text{ 群} - \text{正常群}} \times 100$$

b) p<0.01

■ S-GOT; ▨ S-GPT; ▩ L-G 6 Pase.

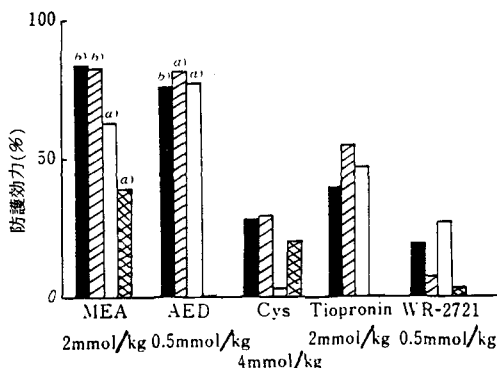


図 8 MEA, シスタミン, システイン, チオプロニン, WR-2721 の肝障害防護効力の比較

■ S-GOT; ▨ S-GPT; □ S-Alp; ▩ L-G 6 Pase

a) p>0.05, b) p<0.01

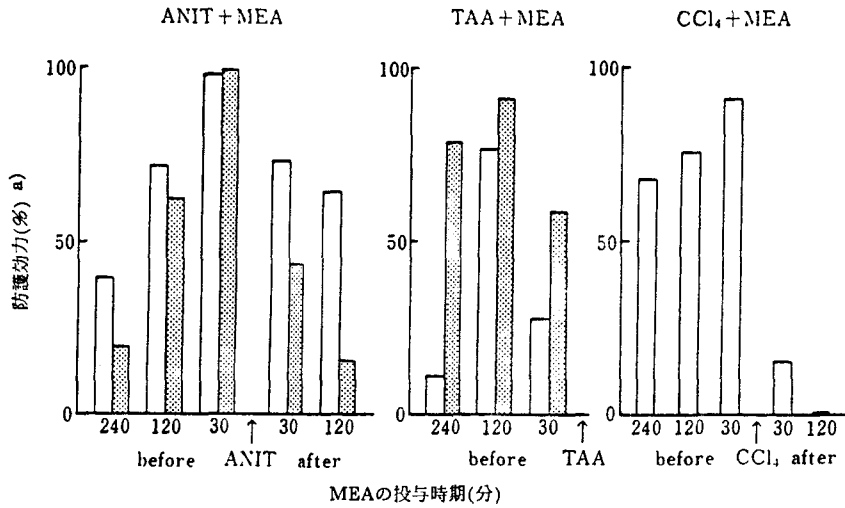


図9 3種の薬物性胆汁うっ滞に対する MEA の効果

ANIT 75 mg/kg; TAA 75 kg/kg; CCl₄ 0.1 ml/kg; MEA 227 mg/kg.

□ 胆汁流量; ▨ 胆汁酸排泄量 (n=6).

$$a) \text{ 防護効力 (\%)} = \frac{\text{MEA 投与+障害群} - \text{障害群}}{\text{正常群} - \text{障害群}} \times 100$$

CCl₄ とチオアセタミド (TAA) についても胆汁流量の減少あるいは胆管に対する影響が報告されている^{46,47)}。そこで、ANIT, TAA および CCl₄ についてラットの胆汁うっ滞発現の様相を調べると同時に MEA の効果を検討した⁴⁸⁾。3薬物ともに胆汁うっ滞を誘発するが、胆汁流量ならびに胆汁酸排泄量の変化から、ANIT は主に胆汁酸依存性であるのに対して、CCl₄ は胆汁酸非依存性であった。TAA は両者の混合型と考えられる。これら機序の異なる胆汁うっ滞に対して MEA はいずれにも強い防護効果を示し (図 9)、投与量との間に相関々係を示すことから (図 10)、これらのモデルを用いた効力試験に際しても標準物質として適当であると考えられる。

おわりに

以上の結果から、MEA は各種の放射線障害ならびに肝障害に対して極めて強い防護効力を有することが明らかとなったが、これは化学構造上、生物学的に反応性の高い SH 基と NH₂ 基が炭素

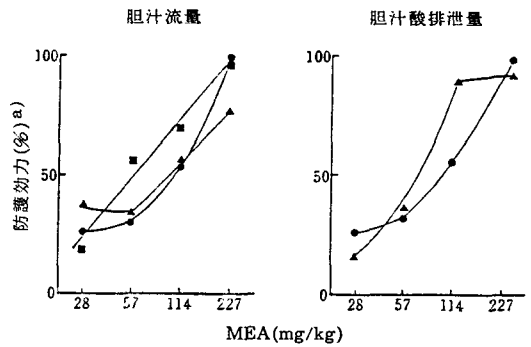


図10 MEA の投与量と胆汁うっ滞防護効力

● ANIT+MEA; ▲ TAA+MEA;

■ CCl₄+MEA

a) 防護効力: 図9と同じ

2個を隔てただけの近い位置に存在するため、抗酸化作用、ラジカル補捉作用、ジスルフィド化能、キレート作用などが発現しやすいと考えられる。しかし、化学的にやや不安定であること、十二指腸潰瘍発生など消化管に対する影響 (副作用) を考えると、直ちに医薬品化することは困難であ

るが、生物反応の再現性と定量性が他の化合物に比して抜群であることは、放射線障害および肝障害に対する防護薬剤開発のための効力試験の際の標準物質として最適な化合物であると同時に、新化合物開発のための基本構造を示していると考えられ、さらに他の生物活性の発見が期待される。

謝 辞

本研究の遂行に尽力された生化学教室の多くの教員、研究生、大学院生、卒論生の諸氏に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) A. Pill, L. Eldjarn, *Pharmacol. Rev.*, **10**, 437 (1958).
- 2) A. Hollander, "Radiation Protection and Recovery", Pergamon Press, London (1960).
- 3) R. Huber, E. Spode, "Biologisch-Chemischer Strahlenschutz", Ein Übersicht in Tabellen I, II, III, IV, Akademie-Verlag, Berlin (1961, 1963).
- 4) J. Doull, V. Plzak, S. J. Brois, "A Survey of Compounds for Radiation Protection", Univ. Chicago, USAF Radiation Laboratory (1962).
- 5) R. L. Steaube, H. M. Patt, *Annual Rev. Pharmacol.*, **3**, 293 (1963).
- 6) Z. M. Bacq, "Chemical Protection against Ionizing Radiation", Charles C. Thomas, Springfield (1965).
- 7) C. Sablayrolles, Y. Robbe, "Effets Radioprotecteurs de Substances Minérales et Organiques", I, II (1965); Y. Robbe, M. Randon, "ibid". III (1966), IV (1967).
- 8) 篠田雅人, 岡 孝己, 後藤百子, 篠原直美, 玉置文一, 赤星三弥, 薬誌, **88**, 271 (1968).
- 9) 篠田雅人, 太田節子, 日野 亨, 千葉百子, 赤星三弥, 薬誌, **93**, 25 (1973).
- 10) モズジュヒン, ラチンスキー, "放射線障害の化学的防衛法", 稲葉弥之助訳, 産業図書, 東京 (1967).
- 11) P. Lelievre, E. H. Betz, *C. R. Soc. Biol.*, **153**, 181 (1959).
- 12) W. G. Verly, S. Gregoire, *Biochem. J.*, **58**, 660 (1954).
- 13) L. Eldjarn, O. Nygaard, *Arch. Int. Physiol.*, **62**, 476 (1954).
- 14) R. A. Salvador, C. Davison, P. K. Smith, *J. Pharm. Exptl. Therap.*, **121**, 258 (1957).
- 15) R. Charlier, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **86**, 290 (1954).
- 16) Z. M. Bacq, S. Dechamp, *Science*, **117**, 633 (1953).
- 17) R. L. Mundy, M. H. Heffer, *Radiat. Res.*, **13**, 381 (1960).
- 18) 篠田雅人, 他, 未発表
- 19) U. Schwedes, K. Usadel, S. Szabo, *Eur. J. Pharmacol.*, **44**, 195 (1977).
- 20) S. Szabo, *Am. J. Pathol.*, **93**, 273 (1978).
- 21) S. Szabo, S. Reichlin, *Endocrinol.*, **109**, 2255 (1981).
- 22) S. M. Sagar, D. Landy, W. J. Millard, T. M. Badger, M. A. Arnold, J. B. Martin, *J. Neurosci.*, **2**, 225 (1982).
- 23) 内田俊夫, 三村一夫, 平出星夫, 溝口修身, 田巻国義, 大崎裕子, 日消化誌, **80**, 1501 (1983).
- 24) W. J. Millard, S. M. Sagar, D. M. D. Landis, I. B. Martin, T. M. Badger, *Science*, **217**, 452 (1982).
- 25) T. M. Badger, S. M. Sagar, W. J. Millard, J. B. Martin, P. Rosenblum, *Life Sci.*, **30**, 245 (1982).
- 26) Z. M. Bacq, *Acta Radiologica*, **41**, 47 (1954).
- 27) 篠田雅人, "新薬開発のための薬効スクリーニング法 I", 小沢 光編, 清至書院, 東京 (1984), p. 220.
- 28) 篠田雅人, 清水節子, 玉置文一, 赤星三弥, 薬誌, **88**, 1031 (1968).
- 29) 篠田雅人, 太田節子, 早瀬幸俊, 薬誌, **95**, 706 (1975).
- 30) 篠田雅人, 太田節子, 早瀬幸俊, 薬誌, **98**, 397 (1978).
- 31) 篠田雅人, 太田節子, 高木良成, 赤星三弥, 薬誌, **94**, 1419 (1974).
- 32) 篠田雅人, 太田節子, 高木良成, 薬誌, **97**, 1117 (1977)
- 33) Y. Takagi, S. Shimazu, M. Shikita, M. Shinoda, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2000 (1971).
- 34) 篠田雅人, 清水節子, 高木良成, 赤星三弥, 薬誌, **92**, 437 (1972).
- 35) 篠田雅人, 太田節子, 早瀬幸俊, 清水素行, 薬誌, **98**, 1215 (1978).
- 36) 篠田雅人, 太田節子, 早瀬幸俊, 薬誌, **99**, 551 (1979).
- 37) 篠田雅人, 清水節子, 高木良成, 赤星三弥, 星薬大紀要, **13**, 93 (1971).

- 38) 篠田雅人, 太田節子, 千葉智恵子, 高木良成, 赤星三弥, 薬誌, **94**, 1206 (1974).
- 39) 日本薬学会編, “肝障害の病態モデル”, 日本薬学会, 東京 (1973).
- 40) 太田節子, 星薬大紀要, **27**, 11 (1985).
- 41) J. A. Castro, E. V. Cignoli, C. R. Castro, O. M. Fenos, *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 49 (1972).
- 42) E. A. Glende, A. M. Hruszkewycz, R. O. Reknagel, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 2163 (1976).
- 43) 太田節子, 熊坂昌子, 篠田雅人, 薬誌, **105**, 866 (1985).
- 44) 福本陽平, 肝臓, **19**, 647 (1978).
- 45) Y. Fukumoto, K. Okita, T. Kodama, K. Noda, T. Harada, M. Mizuta, T. Takemoto, *Hepato-Gastroenterol.*, **27**, 457 (1980).
- 46) H. Popper, F. Schaffner, T. Baraka, *Acta Hepatosphenol.*, **9**, 129 (1962).
- 47) R. Nuber, H. F. Teutsch, D. Sasse, *Histochemistry*, **69**, 227 (1980).
- 48) 鴨川 旭, 太田節子, 立木朱美, 熊坂昌子, 篠田雅人, 薬誌, **106**, 709 (1986).