

氏名	岩 田 建
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第1631号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	アデノシン誘導体の体内動態の薬物速度論的解析
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 中山 太二 教授 齋藤 寛 教授 三浦 嘉也 教授 山口 恒夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、内因性のジヌクレオチドである diadenosine 5', 5'''-p1, p4-tetraphosphate、及び内因性のヌクレオチドである adenosine 5'-phosphosulfate の体内動態を検討し、これらの血漿中での分解の詳細を明らかにした。さらに、それぞれ血中での分解を抑える方法を見い出し、極めて分解の速いヌクレオチド類の体内動態の速度論的解析を可能とすることができた。

ラットに静脈内投与した血漿中 diadenosine 5', 5'''-p1, p4-tetraphosphate 濃度の速度論的解析の結果、血漿中での分解以外の低親和性で極めて速やかな飽和消失過程の存在が明らかになった。同じく静脈内投与した adenosine 5'-phosphosulfate の全身クリアランスについても血漿中の分解と糸球体ろ過では十分説明できず、他の消失過程の寄与が示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文は、内因性のジヌクレオチドであるdiadenosine 5',5''-p¹,p⁴-tetraphosphate (Ap₄A)及び内因性のヌクレオチドであるadenosine 5'-phosphosulfate (APS) のラットとイヌにおける体内動態を速度論的に解析した結果を論述したものである。

両ヌクレオチドは血漿中での分解が極めて速いため、体内動態の検討は困難であるが、EDTA添加により分解を阻害できることを見出し、体内動態の検討を可能にした。両ヌクレオチドの血漿中での分解はMichaelis-Menten式に従う速度過程であることを明らかにし、分解経路及びそれらの速度過程も明らかにしている。ラットに静脈内投与した際の血中からの消失は極めて速く、生物学的半減期はいずれも秒単位であるが、速度論的解析の結果どちらも血漿中での分解と糸球体ろ過では十分説明できず、それ以外の低親和性で極めて速やかな飽和消失過程の存在を示唆している。

本論文は、興味深い新知見が論述されているのみならず、このように極めて分解の速いヌクレオチド類の体内動態の速度論的解析を可能にする方法を確立したことも有意義であり、博士（薬学）の学位論文に値するものである。