

氏名 秋 山 康 博

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 薬 学

学位授与番号 博 乙 第 2729 号

学位授与の日付 平成 6 年 3 月 25 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 4 条第 2 項該当)

学位論文題目 ビタミンK2に関する薬理学的研究

論文審査委員 教授 田坂 賢二 教授 蒔田 政見 教授 山本 格
教授 四方田 穆 教授 佐藤 勝紀

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ビタミンKは血液凝固に必須であり、その機序の1つはプロトロンビン分子中のグルタミン酸残基を γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) に変換する事にある。Gla残基をもつタンパクが骨中にも存在することから、ビタミンKと骨代謝の関連についても最近注目されている。本研究ではビタミンK2の薬理作用を血液凝固系と骨代謝の2つの面から検討した。ビタミンK2には側鎖長の違いにより14の同族体 (MK-ns) が存在する。これらMK-nsの腸管からの吸収およびその血液凝固系に対する効力を比較検討した結果、メナテレンオン (MK-4) に高い生理活性のあることを見出した。次に、抗生物質の投与により低プロトロンビン血症をラットで惹起し、数種の抗生物質についてその効果を比較検討し、併せてMK-4による改善作用を検討した。低プロトロンビン血症を起こした抗生物質は、いずれも側鎖にN-methyltetrazolethiol (NMTT) 基を持つもので、NMTT基はビタミンKの活性発現を阻害する。低プロトロンビン血症による血液凝固低下は、MK-4投与により、用量に依存して速やかに改善された。また、MK-4の骨に対する作用を明らかにする目的で、ラットにステロイドを連続投与したり、卵巣摘除して骨重量減少モデル動物を作成した。MK-4の経口投与は、ステロイド投与によって生じた骨強度の減少、骨乾燥重量、骨カルシウム含量の減少を改善した。卵巣摘除後骨の乾燥重量、骨強度は低下したが、MK-4の経口投与により有意に改善され、本化合物が骨粗鬆症治療薬としての可能性を持つ事を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究はビタミンK2の血液凝固系に対する作用と、骨代謝に及ぼす影響という全く異なる2つの面から、薬物としての有用性について検討を行っている。

ビタミンK2には14の同族体が存在し、腸内細菌で種々の同族体（MK-ns）が産生されるが、それらの生理活性の比較はほとんど行われていない。低プロトロンビン血症のラットを用いて、側鎖イソプレン基数が0のMK-0からMK-14までのすべての化合物を経口及び静脈内投与することにより、腸管からの吸収、肝への取り込み、血液凝固改善作用について同時に比較検討した所、側鎖のイソプレン単位数が1から3の短いMK-nsや、逆に12以上の長いMK-nsは腸管から極めて吸収されにくいこと、MK-0及びMK-nsのイソプレン単位数が9から11のMK-nsでは腸管からの吸収、肝への分布が認められるにもかかわらず生理活性はほとんど認められないこと、イソプレン単位数7、8では吸収がよく、肝への分布が高いにもかかわらず生理活性は低いこと、イソプレン単位数4から6のものでは、吸収は良好でかつ高い生理活性を示すことを認めた。MK-4とMK-7について比較したところ、MK-4はMK-7に比して肝組織中の濃度が低いにもかかわらず、効果発現が早く低濃度から凝固活性を発現した。また、MK-4とMK-9を投与24時間後で比較した結果、MK-9にも血液凝固改善作用が認められたが、その効力はMK-4より弱かった。すなわち、MK-nsで側鎖のイソプレン単位数は吸収や生理活性の発現にとって非常に重要な因子であり、イソプレン単位数4から6が最も活性の高いことを明らかにした。

Sucrose飼育やK欠乏飼料飼育条件下にセフェム系抗生物質であるラタモキシセフを連続投与すると、4日から7日で著しい低プロトロンビン血症が誘発される。この病態にMK-4を投与すると用量依存性に3時間から6時間後には低プロトロンビン血症が著明に改善された。すなわち、抗生物質による低プロトロンビン血症は、ビタミンK欠乏状態が増悪されることによって誘発されることが推定された。さらに、このラタモキシセフの低プロトロンビン血症誘発作用は他のセフェム系抗生物質セフォペラゾンやセフォテタンでも同様に見られたが、モノバクタム系抗生物質であるアズトレオナムでは起こらなかった。このことからセフェム系抗生物質に共通したN-methyltetrazaolethiol基が関与しているものと推定している。

プレドニゾロンを飲水にまぜて9週間投与した結果、大腿骨および脛骨の骨長、骨乾燥重量、骨密度と尿中 γ -カルボキシグルタミン酸（Gla）排泄量はいずれも著明に減少した。MK-4を混餌投与するとこれらの減少は特に脛骨で有意に抑制され、尿中Gla排泄量はほぼ正常値まで回復した。つぎに、プレドニゾロンの筋注を4週間行い、MK-4を同時に混餌投与した際、プレドニゾロンにより生じる大腿骨の骨長、骨強度、骨中カルシウム量の減少はMK-4投与により有意に改善された。以上の成績により、MK-4がプレドニゾロンの骨重量減少作用を抑制することを明らかにした。

20週令のラットを卵巣摘除すると2週間後に大腿骨骨幹端の骨密度は偽手術群に比して有意に低下し、MK-4の投与はこれらの低下を抑制した。40週令ラットを卵巣摘除し、カルシウム欠乏飼料で3ヵ月間飼育することにより骨粗鬆症モデルを作製し、その後6ヵ月間MK-4を投与している。MK-4投与開始時における骨強度、骨中カルシウム量、ヒドロキシプロリン量、Gla量の減少は、MK-4投与により有意に改善されている。これらの成績により、MK-4は卵巣摘除による骨カルシウム含量減少の抑制及び閉経後におこりやすい骨粗鬆症の治療薬としての可能性のあることを明らかにしている。これらは学術上いづれも有用な発見であり、博士（薬学）の学位論文に値すると判断した。