利尿薬と生体膜

折田 義正

大阪大学医学部第1内科 〒553 大阪福島区福島
昭和55年8月30日(土) 学士会赤門分館にて講演

Diuretics and biological membrane

Yoshimasa Orita, M. D.

Department of Medicine, Osaka University Medical School,
Fukushima-ku, Osaka 553

Physiological studies on diuretics have revealed that the main action site of diuretics is the tubular membrane. However, more detailed mechanism on molecular basis still remains obscure. We have first tried to obtain the electronic state of loop diuretics (ethacrynic acid and furosemide) and thiazide diuretics. The result was further examined from the aspect of the tubular membrane and mitochondrial membrane of the kidney. The electronic state of these diuretics was calculated by simple Hückel Molecular Orbital Method. The result showed that these diuretics have an electron accepting nature. This specific nature of ethacrynic acid and furosemide could be related to our biochemical experimental result which these diuretics inhibited the electron transport system in mitochondria of rat kidney. This reduction of energy production might explain the inhibition of tubular sodium reabsorption by loop diuretics. Other possibility might be some electrostatic or charge transfer interaction between these diuretics and the action site of the tubular membrane.

On the other hand, thiazide diuretics has not any effect on mitochondrial respiration. A more advanced molecular orbital calculation (CNDO/2) and structure activity relation analysis by Hansch and Fujita on thiazide diuretics and their analogues showed that formal charges of the 3rd, 4th, 5th and 6th carbons of thiazide ring and hydrophobic index of the atom or group introduced to the 4th carbon atom were mainly related to diuretic activity. We assumed a receptor model for thiazide diuretics probably located in the urinary surface of tubular membrane consisted of a hydrophobic center and the four electrostatically reactive carbon atoms.

ただいまご紹介をうけました折田でございます。私の仕事はまだ未完成で、これもシェーベルトの未成交響曲のような立派な未完成ではなく、ところどころ歯抜けのあるもので、皆様よりいろいろご示唆をいただければと思います。

さて、利尿薬とは「尿量を増加させる薬物」と定義され、浮腫患者に用いられます。分類、作用の検定などは Table 1 に示すとおりであります。現在用いられているものは、尿細管細胞の Na 再吸収を抑制する尿細管性

利尿薬、作用特性からは食塩排泄性のものです。利尿薬は16世紀末より Table 2 に示すように経験的に発達して来たもので、現在この作用機序の解明は腎生理学、薬理学上の大きな課題の一つになっています。Table 3 に化学構造からの分類を示します¹⁾。

腎糸球体と尿細管、この一続きの単位をネフロンと称しますが、その略図を Fig. 1 に示しました。これらのどの部位に利尿薬が働くかは、生理学的実験法、すなわち微小穿刺法、単離尿細管灌流法などでかなりの明確に

Table 1 利尿薬

定義：尿量を増加させる薬物

分類：作用部位より

- 糸球体濾過量を増加させる
- 尿細管細胞の Na 再吸収を抑制する } (食塩排泄性・現在汎用中)
- aldosterone inhibitor
- ADH inhibitor (水利尿薬)
- natriuretic substance ?
- 化学構造より
- 利尿活性より

利尿作用の検定

利尿活性：利尿薬の作用の強さ

健康ヒト（動物）に一定量投与されたときの一定時間内の Na 排泄量（塩類利尿薬）あるいは自由水排泄量（水利尿薬）

利尿特性：利尿の極大と持続時間，利尿薬の成分の特徴，副作用，その他の生体の反応性

なっています。自治医大今井正先生²⁾による解説を Fig.2 に示します。すなわちサイアザイド系利尿薬は近位尿細管，遠位尿細管に，ループ利尿薬のフロセミド，ブメタニドは近位尿細管と Henle ループに，エタクリン酸は Henle ループに働いて，Na の再吸収を抑制し，結果として水の再吸収も減少し，尿量が増加するとされています。尿細管には，尿側の細胞膜と血管側細胞膜がありますが，すでに述べた実験法では尿側の細胞膜から作用するといわれています。しかし，これには反論もあり確定

Table 3 利尿薬の分類 (deStevens, 1963)

1. xanthines and pyrimidines
 - xanthines
 - pyrimidines
2. triazines
3. organomercurials
4. sulfonamides
 - 1, 3, 4-thiadiazolesulfonamides
 - disulfonamides
5. thiazides and hydrothiazides
 - thiazides and hydrathiazides
 - miscellaneous heterocycles related to benzothiadiazines
6. aldosterone antagonist and secretory inhibitors
 - aldosterone antagonists
 - inhibitors of aldosterone biosynthesis
7. miscellaneous groups
 - osmotic diuretics
 - acidotic diuretics
 - inhibitors of antidiuretic hormone
 - plant extracts
 - heterocycles
 - α, β -unsaturated ketone derivatives

していません。

サイアザイド系，ループ利尿薬とも，大部分生体内で代謝をうけず，尿中に排泄されていることがわかってきましたので³⁾，これらの利尿薬は，糸球体濾液に含まれるフリーの利尿薬で尿細管尿側細胞膜に働くか，血漿タ

Table 2 利尿薬の発達

16世紀末	Paracelsus (おそらく中世の錬金術より)	甘こう	強心利尿薬時代
18世紀後半	Wien 医学派	"	
1789	Richard Bright Guy's Hospital pills	甘こう+ジギタリス葉末+海葱	
1864	Koschlakoff	カフェイン	
1902	Minkowski	テオフィリン	
1919	Vogl (1920~1950) 有機水銀利尿薬時代	メルバフェンの利尿作用	
1938	Southworth	スルフォンアミドの利尿作用	
1951	Roblin	アセタゾールアミド合成	
1957	Novello and Sprague Cella and Kagawa	クロロサイアザイト合成 スピロノラクトン合成	
1958	deStevens (サイアザイド系利尿薬時代)	ハイドロクロロサイアザイト合成	降薬圧利尿代
1962	Schultz and Sprague	エタクリン酸合成	
1966	Sturm	フロセמיד合成	
1971	Feit (ループ利尿薬時代)	ブメタニド合成

Fig. 1 1. 近位尿細管直部 3. 遠位尿細管
2. ヘンレ係蹄下行脚
ネフロン各部の部位的関係 (H. W. Smith: The Kidney, New York Oxford University Press, 1935 を改変)

Fig. 3 利尿薬の構造

Fig. 2 おもな利尿薬の作用部位

ンパクと結合している利尿薬が尿細管血管側細胞膜で結合を解かれ、ここで働くか、細胞内または尿側細胞膜を通過 (排泄され) する過程で利尿作用を発揮すると考えられます (エタクリン酸だけはシステイン抱合物が生体内でつくられ、この方が利尿活性がやや強い)。以上利尿薬は尿細管の二つの細胞膜と関連しなければ作用しな

いことは明らかであり、膜電位の測定などからもこれは証明されます。しかし、より詳細な分子的検討はなされておられません。私の研究はこの問題を電子論的立場より解明し、生体膜もの関連において考察しようとするものです。

サイアザイド系、ループ利尿薬 (エタクリン酸を除き

(3s 3p² 3d) 混成昇位 δ 軌道 + (3d π)²
Fig. 4 スルファモイル基の外殻電子構造

きます)には Fig. 3 に示しますようにスルファモイル基を必須としています. この電子構造を考えますと Fig. 4 に示すようにイオウ原子は通常の (3s)² (3p)² の外殻電子構造ではなく, (3s 3p² 3d) σ 混成 + (3d π)² の混成昇位軌道をもち, 結合角は四面体的であると推定されます⁴⁾. これは Wohl も後に拡張 Hückel 法により推定し⁵⁾, 後に示します Dupont の1972年のハイドロクロロサイアザイドのX線結晶解析にも示されています⁶⁾. この 3d π 電子の存在を考慮して, 利尿薬分子の電子状態を π 電子だけを対象とする単純 Hückel 法で計算しました⁷⁾. 私が計算を行った当時は, Dupont の X 線結晶解析の6年前であり, 現在でもフロセミドのX線結晶のデー

(Sulfamyl 基のイオウ原子が 3d π 軌道をもつと想定した)

Fig. 5 Hückel's MO で計算された利尿薬分子, 生体内分子の量子化学的反応性

タが追加されているにすぎませんので⁸⁾, π 電子だけを扱う分子軌道法の適用も, π 電子が有機化合物の反応性の多くを担っていることを考えると己を得ないものであり, また妥当であると思います.

Fig. 6 サイアザイド系利尿薬分子の低温下のラディカル形成

Fig. 5 は単純 Hückel 法による分子軌道の最低空準位と最高被占準位を示します。すなわちサイアザイド系、ループ利尿薬と関連分子で利尿活性のないデアゾキサイドおよび生体内の電子伝達に關与する NAD, FAD(その還元型)のそれぞれの準位であります(I, II, IIIは π 電子近似を行うため多少分子の一部を省略した方法が異なるものを示します)。この成績からサイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬分子が最低空準位が低く、NADH と FAD の間に準位が示され、生体内で電子伝達に關与しうる可能性が示唆されます。

私はまずこの仮定が成立するかを光化学のナノ秒フラッシュレーザーフォトリシス、バイレン螢光消光実験などで証明しておりますが、本日は話が複雑になるので省略させていただきます⁹⁾。

本日はサイアザイド系利尿薬分子が電子をうけもってラジカルをつくり得ると思われるデータのみをお目かけます。Fig. 6 はサイアザイド系利尿薬分子を 4-methyltetrahydrofuran に溶解 (10^{-4} M) し、液体窒素温度で ^{60}Co の γ 線を照射したときの吸収スペクトルであります。本来可視部に吸収スペクトルのなかったものが赤へ紫の発色をしてまいります。

実際は生体系の中でこれらの作用が発揮されるかどうか問題であります。そこでミトコンドリア膜にある電子伝達系に焦点をあてて検討しました。これは電子伝達

Fig. 7 腎 Na 再吸収量と O_2 消費量 (イヌ)

藤本守: 腎臓病学の基礎的問題, p. 150, 最新医学社 (1965)

Fig. 8 エタクリン酸の腎皮質ミトコンドリア呼吸に対する影響

系を阻害することにより、エネルギー産生が低下し、したがって Na 再吸収も低下するという仮定しています。これはすでに腎臓の酸素消費量と Na 再吸収量は比例するというデータが承認されており (Fig. 7)¹⁰⁾, KCN のような電子伝達阻害薬は Na 再吸収を阻害します。

私は、本当は、尿細管細胞膜 (尿側, 血管側とも) に対する利尿薬の影響を直接みたいのですが、近位尿細管の刷子縁膜は分画採取する技術は1980年に至り獲得しましたが¹¹⁾, 血管側細胞膜はかなりむづかしいので、ミトコンドリアより着手した次第です*。

まずエタクリン酸ですが¹¹⁾, Chance, 荻原の方法で調製した白ネズミ肝、腎皮質、髄質のミトコンドリアの state 3 の呼吸 (酸素消費) を濃度 10^{-4} M 以上で抑制し、また state 4 では 10^{-4} M 以上で酸素消費を上昇させ P/O 比は低下し、脱共役作用をもつこと (Fig. 8)。すなわち、呼吸抑制と脱共役作用の両方をもつわけです。pentachlorophenol (PCP) 10^{-5} M 添加を行いますと、ここでは脱共役が完全に生じている状態で、ここにエタ

* この講演のあと、1980年11月14日の第23回日本腎臓学会の特別講演で Albert Einstein Medical College の R. Kinne はこれが可能であることを明らかにした。

Table 4 PCP 添加ミトコンビリアに対するエタクリン酸の効果

substrate	control	n	+PCP	n	PCP+ EA 0.5mM	n
glutamate-malate	10.4±0.2	4	22.9±0.6	4	12.7±0.6 ^a	4
succinate	16.5±0.4	4	45.9±6.0	4	14.1±0.7 ^b	4

oxygen consumption; nmoles/min/mg protein

Final concentrations of PCP used were 10^{-5} M when the substrate was glutamate-malate and 2×10^{-6} M when that was succinate.a; $p < 0.01$ b; $p < 0.005$ **Table 5** エタクリン酸のウシ牛筋ミトコンドリア電子伝達系酵素に対する影響

enzyme	control	n	ethacrynic acid 1mM	n	% inhibition
NADH-DCIP reductase	150.0 ± 2.1	4	128.8 ± 2.5	4	14.2 $p < 0.001$
NADH-cytochrome c reductase	440.7 ± 34.3	5	277.7 ± 12.3	5	37.0 $p < 0.005$
succinate dehydrogenase	106.7 ± 5.1	4	79.6 ± 2.2	4	25.4 $p < 0.005$
succinate-cytochrome c reductase	335.9 ± 7.7	4	255.9 ± 8.1	4	23.8 $p < 0.001$

クリン酸 10^{-4} M を添加しますと 酸素消費が抑制され (Table 4), 電子伝達作用と脱共役作用が分離して観察されます。この結果は、基質が glutamate-malate でも succinate でも変わりありません。

つぎに電子伝達阻害作用の詳細を検討します。ウシ心筋より Azzone の方法で採取したミトコンドリアにおいて、NADH-DCIP reductase, NADH cyt. c reductase, succinate dehydrogenase, succinate cyt. c reductase の活性はいずれもエタクリン酸 10^{-3} M 添加により有意に抑制されます (Table 5)。また NADH cyt. c reductase 活性の方が NADH-DCIP reductase 活性の阻害より強いので、電子伝達阻害部位は弱いながら複数あると推定されます。一方、脱共役作用はオリゴマイシン 10^{-6} M 添加により ATPase 活性を阻害した条件でも 10^{-4} M エタクリン酸が酸素消費を促進することから、電子伝達阻止作用と分離して、確実に観察されます。

つぎに、フロセミドとフロセミドの代謝産物とされる CSA (4-chloro-5-sulfamoyl anthranilic acid, 利尿活性はほとんど認められておりません¹³⁾) の肝、腎皮質、腎髄質のミトコンドリアの呼吸に対する影響を調べました¹⁴⁾。フロセミドは 10^{-4} M より state 3 の呼吸を抑制しますが (Fig. 9), CSA にはこの作用を認めません。基質が glutamate-malate, succinate のいずれでも同じ成績です。しかし、エタクリン酸とは異なり脱共役作用は著しくあ

Fig. 9 フロセミドと CSA の腎ミトコンドリア呼吸への影響 (丸印フロセミド三角印 CSA)

りません。SF6847 で脱共役状態にしたミトコンドリアで、フロセミドは 10^{-5} M より酸素消費を抑制しますので、電子伝達抑制作用は確実にあります。この作用が細胞内 ATP 産生を低下させるかどうかを目下検討中であります。電子伝達阻害部位については NADH-DCIP reductase, succinate dehydrogenase の活性は阻害しませ

Fig. 10 クロロサイアザイドのミトコンドリア呼吸に対する影響 (state 3)

Fig. 11 クロロサイアザイドのミトコンドリア呼吸に対する影響 (state 4)

んが, NADH-cyt.c reductase, succinate-cyt.c reductase の活性を阻害する点ではエタクリン酸と異なり, ダブルビーム法によるチトクロームの酸化還元の実験より, クロスオーバーポイントは cyt. b, cyt. c_1 間にあることがわかりました。

以上の成績は整然としており, 量子化学からの成績が生化学の場に生かされたとは私は考えているのですが, 生化学の場からはいくつかの反論があります。一つは作用のあらわれる濃度が比較的高いことです。 10^{-4} M という濃度はかなり高濃度であり, 組織内で実際にこの濃度になっていることの証明が必要であります。実際は 10^{-4} M に近くなり得るという報告はされています¹⁵⁾。あと

は薬物とミトコンドリアとの相対比 (この実験条件下ではミトコンドリアが実際の組織よりは $10 \sim 100$ 倍濃縮されて使用されています) が重要だと考えますが, 生化学者のお許しは得られていません。また問題となるのは, 肝, 腎皮質, 髄質のミトコンドリアで反応性に差のないことです。このことから逆に利尿薬と腎尿細管細胞膜の関係の追究が重要であることが痛感されます。私のくらべた利尿薬の生化学的性質は, 利尿薬の代謝とか, 副作用に関係のあるものかもしれません。また, 本日は詳細はさけますが, サイアザイド系利尿薬と同じレセプターが尿細管膜にあることも予想されます。

さてサイアザイド系利尿薬ですが, 代表的なクロロサ

イアザイドでは肝、腎皮質、腎髄質のミトコンドリアの呼吸に影響を与えません (Fig. 10, 11)¹⁶⁾。このことはサイアザイドがミトコンドリアの膜を透過しないことを示しているのかも知れませんが、単純 Hückel 法による計算だけでは利尿薬の反応性を把握できないことを示していると考えます。

そこで、より近似を進めた分子軌道法の計算を行いました。すでに述べました Dupont の X 線結晶解析⁶⁾をもとに、CNDO/2 法 (complete neglect of differential

R	Sodium Excretion	
Cl	++++	} halogen atom
F	+	
Br	++++	
CH ₃	+	} van der Waals radius >2Å
OCH ₃	++	
NO ₂	+++	
H	-	} van der Waals radius ≤2Å
NH ₂	-	

Fig. 12 サイアザイド系利尿薬の類似分子と利尿活性の関係

R	7th C	8th C	9th C	10th C
-Cl	-0.0726	+0.1514	-0.0588	+0.1079
-NO ₂	-0.0617	+0.1017	-0.0624	+0.0989
-OCH ₃	-0.1441	+0.2547	-0.1118	+0.1208
-CH ₃	-0.1066	+0.1323	-0.0872	+0.1128
-F	-0.1351	+0.2999	-0.1123	+0.1205
-H	-0.0770	+0.0811	-0.0652	+0.1064
-NH ₂	-0.1516	+0.2341	-0.1196	+0.1305
Diazoxide	-0.0390	+0.0399	+0.0464	+0.0635

Fig. 13 サイアザイド系利尿薬および類似分子の形式電荷 (CNDO/2)

overlap, 全価電子近似) によるハイドロクロサイアザイドとその類似分子の電子状態の計算を行いました。類似分子は deStevens の著書¹⁾にあるもので (Fig. 12)。私は R に導入される原子または分子は、ハロゲン原子か、van der Waals 半径が 2Å である必要があると考えております。他の面からの考察は後に述べます。類似分子の計算は Table of interatomic distance and interatomic angle より適当と思われるものを選び、これを hydrochlorothiazide の母核に導入し、分子のエネルギーが最低となるように optimization を行いました。また類似分子で利尿作用のある diazoxide についても同様の計

R	7th C	8th C	9th C	10th C
-SO ₂ NH ₂	-0.0726	+0.1514	-0.0588	+0.1079
-Cl	-0.0667	+0.1340	+0.0260	+0.0187
-CH ₃	-0.0579	+0.1034	+0.0191	+0.0448
-NH ₂	-0.0426	+0.0728	+0.1191	+0.0069
-F	-0.0500	+0.0818	+0.1806	+0.0191
-OCH ₃	-0.0477	+0.0782	+0.1402	+0.0086
-H	-0.0671	+0.1322	-0.0459	+0.0746
-NO ₂	-0.0696	+0.1380	-0.0210	+0.0874

Fig. 14 サイアザイド系利尿薬分子のスルファミル基を他に置換した分子の形式電荷 (CNDO/2)

$$\ln y = -0.405979 + 0.7843\pi_R + 14.6428F_c \cdot (7th + 8th + 9th + 10th) - 1.25089F_c \cdot (R)$$

y : degree of Na excretion in dog
 π : hydrophobicity (Hansch, *et al.*)
 F_c : Formal charge calculated by CNDO
 $r = 0.9680$

(岐阜薬大、窪田種一教授による仮の計算)

Fig. 15 サイアザイド系利尿薬と類似分子の粗な構造活性相関

Fig. 16 サイアザイド系利尿薬に対するレセプター (仮想)

算を行っています。

もっとも特徴的な成績は Fig. 13 に示すようにスルファモイル基をもつ分子では、7, 8, 9, 10 位の炭素原子 (正式には 3, 4, 5, 6 位と言うべきですが) に、正、負の形式電荷が交互に見出されることです。ここでは利尿活性のない分子も関連分子においては同じ配置になっています。そこでスルファモイル基を除いて、そこに適当な原子または基を導入した仮想的分子で同じ計算を行いますと (Fig. 14)、一部の例外 ($-H$ と $-NO_2$) を除き 9 位の炭素原子 (正式には 5 位) の形式電荷は正となり、スルファモイル基は、基自身をもつ作用とともに、その導入部の電荷に影響を与えることが理解されます。

そこで、いくつかの量子化学的指数と 4 位 (図では 8 位) に導入される原子または基の疎水性指数 (Hansch による)¹⁶⁾ を用いて粗い構造活性相関の計算を行うと (岐阜薬大窪田種一教授のご好意による)、Fig. 15 のような結果で、すでに述べた交互に正、負の形式電荷が存在する 7, 8, 9, 10 位 (正式には 3, 4, 5, 6 位) の炭素の電荷と 9 位 (4 位) に導入される原子または基の疎水性指数をとりいれた場合、利尿活性との間にもっとも良い相関係数 ($r=0.968$) をもつ回帰直線が得られました。

そこで、私は尿細管細胞膜の尿側面に Fig. 16 に示すようなサイアザイド系利尿薬分子に対するレセプターを想定しました。尿側面というのは単純尿細管灌流法ではサイアザイド系利尿薬は尿側面から効くからです (ただし 1980 年 11 月 17 日阪大医学部付属病院 C 講堂で行われた

satellite symposium on renal physiology における私の発表に対し、Yale University の G. Giebisch はサイアザイド系利尿薬についてだけはループ利尿薬とは異なり、レセプターは血管側膜にあると思われる傍証があると討論した)。私はこれをレセプターと呼ぶべきかどうかには未だ疑問を感じています。むしろチャンネルと呼ばれるべきか、ナトリウム輸送に関与するキャリアの一部の構造と仮定してもよいと思います。

サイアザイド系利尿薬分子の 4 位の側鎖はある大きさ (van der Waals 半径 $2\text{\AA}$ 程度) で疎水性で膜の脂質の中に入っており、サイアザイド環 3, 4, 5, 6 位の炭素原子と静電的引力 (electrostatic interaction) によって反

Table 6 今後解決されるべき問題

- 尿細管細胞膜 (血管側, 尿側) の分離
その電気的性質, イオン channel, receptor, または carrier の性質確認と単離
- きわめて微小時間内に生体膜成分と利尿薬との間に生じる反応を catch できる方法の開発 (膜 spin label, 生体成分の NMR, CT band 観察など)
- 尿細管細胞膜に物性が類似した人工膜において上に述べた実験を行なうこと
- energy production と ion (Na) transport との coupled mechanism の解明
- 利尿薬およびその代謝産物の血液・尿・細胞内濃度測定法の改良

応する部分が膜にあって、これがナトリウムの膜通過に関係していると仮定しました。もちろんスルファモイル基自身、およびサイアザイド環の1位のイオウ、3位の窒素原子のフロンティア電子密度による反応性も副次的な意味をもっと推定されます。今後、膜成分と利尿薬分子について、同位元素標識利尿薬分子と生体膜との親和性、利尿薬存在下の生体膜の NMR、周囲の水分子の NMR、利尿薬被投与下実験動物尿管膜 vesicle の標識酵素の分画移動、性状の変化など追求すべき問題は多く、これをまとめて Table 6 に掲げました。ご静聴ありがとうございました。

本稿は昭和55年8月30日東京学士会赤門分館で行われた講演を、その後のデータを加え、大幅に修正していることをご諒願したい。本研究についてつねに助言、示唆を与えられた名大理学部右衛門佐重雄教授、国立がんセンター永田親義部長、滋賀医大今村詮教授、奈良教育大山道信一助教授、阪大医学部岸田健一講師に謝意を表す。あわせて協同研究者阪大医学部安東明夫博士、柳瀬昌弘博士、福原吉典博士、友淵基、岡田倫之の諸君。

阪大基礎工学部増原宏博士に感謝する。

文 献

- 1) G. deStevens: Diuretics chemistry and pharmacology. Acad. Press, 目次および p.99 New York and London (1963)
- 2) 今井正: 腎と透析, **8**, 209 (1980)
- 3) 後藤茂他: 薬局, **31**, 421 (1980)
- 4) Y. Orita, et al.: *Jap. Circul. J.*, **31**, 441 (1967)
- 5) A. J. Wohl: *Mol. Pharm.*, **6**, 195 (1970)
- 6) L. Dupont, et al.: *Acta Cryst. B*, **28**, 2340 (1972)
- 7) Y. Orita, et al.: *Jap. Circul. J.*, **36**, 187 (1972)
- 8) J. Lamotte, et al.: *Acta Cryst. B*, **34**, 1657 (1978)
- 9) Y. Orita, et al.: *Arzneim Forsch.*, **27**, 944 (1977)
- 10) 藤本守: 最新医学, **19**, 2886 (1964)
- 11) 折田義正他: 第2回膜学会年会, 東京 (1980)
- 12) 柳瀬昌弘: 日腎誌, **22**, 1047 (1980)
- 13) 三輪東一郎他: 日腎誌, **22**, 839 (1980)
- 14) 福原吉典他: 第23回日腎総会, 東京 (1980)
- 15) Seno, S. et al.: *J. Pharm. Sci.*, **58**, 935 (1969)
- 16) 折田義正: 腎と透析, **8**, 215 (1980)
- 17) 構造活性相関懇話会編: 薬物の構造活性相関, 化学の領域, 増刊122号, p.95, 南江堂, 東京 (1979)

Hydrogen Ion Transport in Epithelia

Ed. I. Schuly, G. Sachs, J. G. Forte and K. J. Ullrich

¹1981, A5 判 X+466pages, 24,650円, Elsevier/North-Holand Biomedical Press, Amsterdam

本書は、1980年7月8—12日に西ドイツのフランクフルトで開催された「上皮における水素イオン輸送に関する国際会議」の講演録である。この会議は胃粘膜におけるイオン輸送と胃液分泌を主題とするもので、第28回国際生理学会議のサテライトシンポジウムの1つとして企画されたものである。

上記表題のもとでのシンポジウムは今回で4度目であるが、前回までは上述のように胃酸分泌に関する研究に重きが置かれていた。今回のシンポジウムではそれに加えて起電性水素イオンポンプのメカニズム、葉緑体での光合成に伴う水素イオン転送に関する物理化学的アプローチのほか、種々の器官（腸管、腎、脾、唾液腺、カメ膀胱膜）についての H^+ , OH^- および HCO_3^- 輸送の生理学的・生化学的アプローチが紹介された。

本書は6部から成っている。

第1部では H^+ ポンプの速度論的な解析、チラコイドと呼ばれる葉緑体内膜系における H^+ 輸送、起電性 H^+ ポンプ一般のメカニズムのほかカメ膀胱膜における H^+ ポンプのメカニズムについて述べられており、現時点で H^+ の輸送メカニズム一般に対する物理化学的、生理学的および生化学的アプローチの概容を知ることができる。カメ膀胱膜における H^+ ポンプが可逆的な proton-trans-

locating-ATPase によるという Al-Awqati らの仕事は興味深い。

第2部では、胃粘膜における H^+ 分泌と代謝の関係および形態学のアプローチが紹介されている。後者については胃酸分泌といわゆる cytoskeletal elements のかわりが論じられている。

最近、胃酸分泌は壁細胞にある (H^+ , K^+) ATPase によることが明らかにされたが、第3部では (H^+ , K^+) ATPase の反応機構（当然分子レベルにまで渡って言及される）および調節について論じられる。具体的に言うと、 H^+ 分泌と ATP 水解の stoichiometry, 各種イオンの影響、ホルモンによる調節などである。

本書の後半は、胃粘膜以外の H^+ , HCO_3^- 輸送の各論である。第4部が脾および唾液腺、第5部は腎、第6部は腸管がそれぞれ扱われており、これらの器官の上皮における H^+ 輸送および HCO_3^- 輸送の細胞機序について新しい知見が述べられている。

H^+ 輸送のみを扱ったモノグラフは今までのところほとんど見当たらない。本書ではこの主題が多くの立場から扱われており、現在までになされた研究を概観するのに最適である。

(東京大学医学部 井樋慶一・星 猛)