



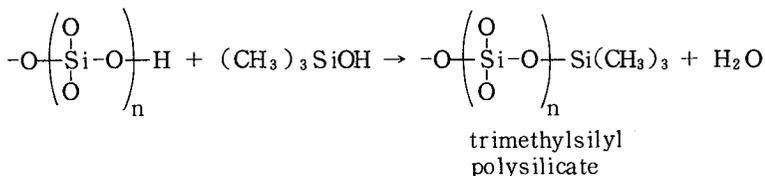
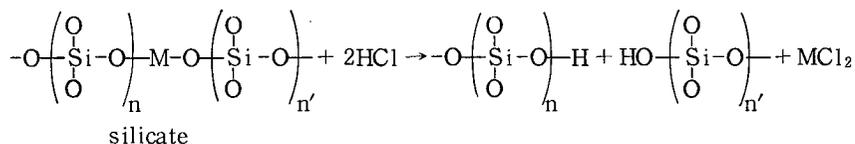
# 論文内容要旨

本研究はケイ酸塩のケイ酸重合形態の解析とその経口投与によるケイ酸の消化管吸収に関するものである。

ケイ酸塩は制酸剤として過酸症の処理，胃および十二指腸潰瘍の治療に汎用されているが，その経口投与によってケイ酸が消化管から吸収され<sup>1)</sup>長期にわたる服用によってケイ酸を主成分とする腎臓および膀胱結石の生成することが明らかにされている<sup>2)</sup>さらにケイ酸塩を経口投与したビーグル犬による組織病理学的検査において腎損傷の発生したことが報告されている<sup>3)</sup>またケイ素はほとんどの生体臓器中に微量元素として検出されているが，どのような形態で，またどのような結合によってケイ酸またはケイ素が組織中に存在するか全く知られていないばかりでなく，ケイ酸塩からのケイ酸の消化管吸収についても詳しく解明されていない。

そこで本研究は制酸剤として用いられる種々のケイ酸塩中のケイ酸イオンがどのような形態によって構成され，またその重合形態がケイ酸の消化管吸収とどのような関係を持つかという点に興味を持ち，企画された。ケイ酸の消化管吸収による腎組織への生理的影響は重要な問題と考えられ，またケイ酸結石の可能性からもケイ酸の消化管吸収機構を解明することは薬剤学的にも重要な意義のあることと考えられる。

医薬用ケイ酸塩は一般に無定形構造を有するゲルであり，その形態は充分明らかにされていないのでまずケイ酸塩のケイ酸構造解析の予備実験として，トリメチルシリレーション法とケイモリブデン酸法の比較研究が行われた。初めに Lentz の提案したケイ酸塩のトリメチルシリレーション法<sup>4)</sup>を応用し，ケイ酸塩試料の酸分解により生成したケイ酸イオンやケイ酸のシラノールにトリメチルシリル基を反応させ，得られたケイ酸のトリメチルシリル誘導体からもとのケイ酸塩のケイ酸重合構造を調べた。



その結果，種々のケイ酸塩中に  $\text{SiO}_4^{4-}$ ， $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ ， $\text{Si}_3\text{O}_{10}^{8-}$ ， $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$  などの低分子ケイ酸イオン，重合ケイ酸イオンおよび酸不溶性の三次元網状重合ケイ酸などの形態の存在することを確認

した。また重合ケイ酸イオンの形態は二重鎖線状重合構造とその部分開環構造、一般式  $\text{Si}_{2n+m}\text{O}_{5n+3m+2}^{2(n+m+2)-}$  で表わされるものと結論した。ここで  $0 \leq m \leq 3$  , 平均重合度  $2n+m$  は 5~27 である。(第 1 章第 1 節)

つぎに、ケイモリブデン酸法<sup>5)</sup>を応用し、ケイ酸の形態分析が試みられた。すなわちケイ酸塩の酸分解により生成した種々のケイ酸分子をモリブデン酸アンモニウムを用いて比色定量を行った。その結果、ケイ酸塩中のケイ酸の形態として低分子ケイ酸、コロイドケイ酸および酸不溶性ケイ酸に分離されることが判明した。(第 1 章第 2 節)

トリメチルシリレーション法とケイモリブデン酸法の分析結果の比較から、ケイモリブデン酸法で定量される低分子ケイ酸の形態は  $\text{H}_4\text{SiO}_4$  ,  $\text{H}_6\text{Si}_2\text{O}_7$  ,  $\text{H}_8\text{Si}_3\text{O}_{10}$  ,  $\text{H}_8\text{Si}_4\text{O}_{12}$  のほかに可溶性重合ケイ酸の一部も含まれ、またコロイドケイ酸の形態としては一般式  $\text{H}_{2n+4}\text{Si}_{2n}\text{O}_{5n+2}$  で表わされるラダー構造と結論した。(第 1 章第 3 節)

つぎにケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウムなどのケイ酸塩制酸剤や天然ケイ酸塩のトリメチルシリレーションによって、これらのケイ酸塩中のケイ酸の重合形態分布が調べられた。その結果、形態分布はケイ酸塩の種類によって著しく異なり、たとえば、ケイ酸マグネシウム (J.P.IX) では  $\text{SiO}_4^{4-}$  0.08~0.38% ,  $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$  0.05~0.15% ,  $\text{Si}_3\text{O}_{10}^{8-}$  0~0.02% ,  $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$  0~0.05% , 重合ケイ酸イオン 0.17~0.70% , 不溶性重合ケイ酸 37~39% が分離された。このほかアルミノケイ酸塩では主として低分子ケイ酸イオンおよび重合ケイ酸イオンから構成され、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウムでは主として酸不溶性重合ケイ酸から構成されることが判明した。(第 2 章第 1 節)

さらに種々の条件で自製したケイ酸塩ゲルを試料とし、その組成、調製条件とケイ酸の重合形態分布の関係について調べた結果、たとえばアルミノケイ酸ナトリウムゲルにおいては  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  モル比  $< 4$  では  $\text{SiO}_4^{4-} \sim \text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$  などの低分子ケイ酸イオンと重合ケイ酸イオンから構成され、 $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  比  $\geq 4$  では主として酸不溶性重合ケイ酸から構成される。他のケイ酸塩ゲルでも同様に組成によって形態分布は著しく変化し、一般にアルカリ比の高い組成で低分子ケイ酸イオンの比率が高くなる。ゲル中のケイ酸の形態分布は原料ケイ酸ナトリウム中のケイ酸イオンの形態、濃度、 $\text{SiO}_2/\text{Na}_2\text{O}$  モル比、調製時 pH によっても変化する。また調製温度の上昇にともなって低分子ケイ酸イオンの比率が高くなることが認められた。これらのことからケイ酸塩ゲルの沈殿生成反応において、ケイ酸ナトリウムと金属塩の定量的置換反応、すなわちメタロシロキサン結合の生成反応のみが起こるのではなく、その際ケイ酸の縮合が競合的に起こり、ゲルの形成は水素イオン濃度、共存塩類、その他の調製条件によってどちらか一方の反応が支配的になるものと推論した。(第 2 章第 2 節)

またケイ酸塩ゲルの加熱にともなうケイ酸の重合形態変化を調べた結果、ヒドロゲルと 100℃

乾燥物の間には著しい変化はないが、200～400℃処理により重合ケイ酸イオンが次第に不溶性重合ケイ酸へと変化する。また $\text{SiO}_4^{4-}$ ～ $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$ などの低分子ケイ酸イオンは600℃では不溶性重合ケイ酸に変化する。これらのことからケイ酸塩の熱変性におけるケイ酸の重合形態の変化は、まず200～400℃では重合ケイ酸分子上のシラノールの脱水縮合、ついで400℃以上でメタロシロキサン結合の分解によるシロキサン結合の成長が起こるものと結論した。(第2章第3節)

以上の形態研究から、無定形ケイ酸塩中のケイ酸の構造は $\text{SiO}_4^{4-}$ 、 $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ 、 $\text{Si}_3\text{O}_{10}^{8-}$ 、 $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$ などの低分子ケイ酸イオン、 $\text{Si}_{2n+m}\text{O}_{5n+3m+2}^{2(n+m+2)-}$ で表わされる重合ケイ酸イオン、および酸不溶性重合ケイ酸などの形態から構成される。したがってケイ酸塩のゲル構造は金属イオンとメタロシロキサン結合を形成した種々の形態のケイ酸イオン、および金属イオンを対イオンまたは金属水酸化物との複合体を形成した三次元網状重合ケイ酸よりなるものと結論した。(第2章第4節)

また比較資料として結晶性アルミノケイ酸ナトリウム(Si/Al比1.20～2.65の合成ホージャサイト型ゼオライト)のアルミノケイ酸骨格を構成するケイ酸イオンの重合形態を調べた。その結果、ゼオライト中のケイ酸の重合形態はSi/Al比によって変化し、Si/Al比<1.90では主として $\text{SiO}_4^{4-}$ および平均重合度8～17の重合ケイ酸イオン、Si/Al比 $\geq$ 1.90では主として三次元網状重合ケイ酸から構成されることが判明した。

つぎにホージャサイト型ゼオライトの結晶モデルを想定したコンピューターシミュレーションを行い、トリメチルシリレーションによる形態分析との比較によって結晶中のSiとAlの配列の秩序性を検討した。その結果、Si/Al比<1.90で $T1 = 0.95\text{Si}$ 、Si/Al比 $\geq$ 1.90では $T1 = 0.85\sim 0.95\text{Si}$ であり、Si/Al比の上昇にともなってT2サイトへのSiの置換率の高くなる反面、T1サイトへのAlイオンの混入率の高くなる傾向が認められた。(第2章第5節)

最後にケイ酸の重合形態が明らかにされた種々のケイ酸塩を試料とし、ラット経口投与後の尿中ケイ酸排泄量からケイ酸の吸収量が測定された。その結果、ケイ酸の吸収量はケイ酸塩の種類および投与量によって変化し、個々のケイ酸分子の形態毎の投与量に対する吸収率から、主としてケイ酸単量体( $\text{H}_4\text{SiO}_4$ )が吸収され、四量体( $\text{H}_8\text{Si}_4\text{O}_{12}$ )以上の重合ケイ酸は吸収されないことを明らかにした。またケイ酸の吸収量はマグネシウム塩、カルシウム塩の存在によって増加し、逆にアルミニウム塩、水酸化アルミニウムの存在によって減少する傾向を認め、これらを水の摂取による尿量の変化、pH変化にともなうケイ酸の溶解度の変化によるものと考察した。(第3章第1節)

経口投与されたケイ酸塩は胃酸と反応して種々のケイ酸分子を遊離し、そこで生成するケイ酸の形態とその分布はケイ酸塩の構造に依存する。したがってこのうち低分子ケイ酸のみが吸収に関与し、またその吸収量は投与量に従って増加する。一方、ケイ酸塩から分離したケイ酸分子は

親水性物質であることなどから、ケイ酸の消化管吸収はリポイド膜の細孔通過によるものと帰納した。また尿中における溶解度を越えて吸収された低分子ケイ酸は重合体を形成し、コロイドケイ酸を経て不溶性沈殿を生成するものと考察した。(第3章第2節)

#### <引用文献>

- 1) R.R.Heffner, R.C.Page, A.Frey, *Am. J. Digest. Diseases*, **8**, 219 (1941).
- 2) G.Hammarsten, I.Helldorff, W.Magnusson, T.Rilton, *Svenska Lakartidningen*, **50**, 1242 (1953); C.Lagergren, *J.Urol.*, **87**, 994 (1962).
- 3) P.M.Newberne, R.B.Wilson, *Proc. Nat. Acad. Sciences*, **65**, 872 (1970).
- 4) C.W.Lentz, *Inorg. Chem.*, **3**, 574 (1964); C.W.Lentz, *Magazine of Concrete Res.*, **18**, 231 (1966).
- 5) G.B.Alexander, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5655 (1953); *ibid.*, **76**, 2094 (1954).

## 審査結果の要旨

合成ケイ酸マグネシウムなどの合成ケイ酸塩は、1930年代から制酸剤として過酸症の処理、胃および十二指腸潰瘍の治療に汎用されているが、これらケイ酸塩中のケイ酸イオンの形態や、その形態と消化管吸収の関係についてはなお不明な点も多いため、これらの解明を目的として本研究は行なわれた。

まずケイ酸塩のケイ酸構造の研究法としてトリメチルシリル化法(I)とケイモリブデン酸法(II)が詳細に検討された。I法では $\text{SiO}_4^{4-}$ 、 $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ 、 $\text{Si}_3\text{O}_{10}^{8-}$ 、 $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$ などの低分子ケイ酸イオンのほかに、 $\text{Si}_{2n+m}\text{O}_{5n+3m+2}^{2(n+m+2)-}$ で表わされる重合ケイ酸イオン( $0 \leq m \leq 3$ 、平均重合度 $2n+m=5 \sim 27$ )、および不溶性の三次元網状重合ケイ酸が、II法ではI法で定量されたと同じ低分子ケイ酸、一部の可溶性重合ケイ酸およびコロイドケイ酸( $\text{H}_2(\text{n}+2)\text{Si}_{2n}\text{O}_{5n+2}$ )が分離同定された。この結果をケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、アルミノケイ酸マグネシウムなどの市販のケイ酸塩制酸剤の重合形態の構造解析に適用し、とくにケイ酸塩の種類によって酸可溶性および酸不溶性のケイ酸の割合が著しく異なることを示した。またケイ酸塩のゲル調製条件を種々検討し、 $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 比大で酸不溶性三次元網状重合ケイ酸の増大、アルカリ比大で低分子ケイ酸の増大、pHや温度による含有形態の傾向などを明らかにした。さらにケイ酸塩のゲル構造はメタロシロキサン結合を形成する $\text{SiO}_4^{4-}$ 、 $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ 、 $\text{Si}_3\text{O}_{10}^{8-}$ 、 $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$ 、 $\text{Si}_{2n}\text{O}_{5n+2}^{2(n+2)-}$ などのケイ酸イオン、および金属イオンと対イオンまたは金属酸化物との複合体を形成する酸不溶性の三次元網状重合ケイ酸からなると結論している。

つぎに重合形態の異なる種々のケイ酸塩のラット投与後の尿中ケイ酸排泄量を測定し、その結果から、主としてケイ酸単量体( $\text{H}_4\text{SiO}_4$ )が吸収され、四量体( $\text{H}_8\text{Si}_4\text{O}_{12}$ )以上の重合ケイ酸は吸収されないこと、またその吸収機構は消化管のリポイド膜の細孔吸収であることなどを明らかにしている。さらに共存する金属イオンが $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ ではケイ酸の吸収を増加し、 $\text{Al}^{3+}$ では低下の傾向を示すことから、その差異は水分子の移動とケイ酸の溶解度の変化によるものと推定している。

以上のように、本論文は各種ケイ酸塩のケイ酸形態を明らかにするとともに、動物に経口投与したときの吸収されるケイ酸形態および吸収機構についての価値ある知見を与えており、学位論文として十分な内容を有しているものと考えられる。