ビタミン B₁ 関連化合物の生物学的研究 (IV)

Biological Studies on Thiamine Related Compound (IV)

Thiamine Anhydride および sulfone の代謝拮抗作用 (I)

Antimetabolic action of thiamine anhydride and its sulfone

国立公衆衛生院衛生薬学部 (Department of Public Health
Pharmacy, Institute of Public Health)

元 山 正 (Tadashi Motoyama)

Both thiamine anhydride (TA) and thiamine anhydride sulfone (TAO₂) obtained by oxidation of TA did not show the biological activities. It was studied whether that survival rate was low when the TAO₂ action was tested. When 500 γ of TAO₂ in the presence of 5 γ of B₁ was administrated to rats, TAO₂ did not show antimetabolic action.

ビタミン B₁ (以下 B₁ と略す) と類似構造を持つ化合物の中に、B₁ の代謝拮抗作用を持つ化合物が幾つか報告されており、例えば oxythiamine^{1), 4)}, n-butylthiamine²⁾, pyrithiamine³⁾, neopyrithiamine⁴⁾ 等があり、いずれも pyrimidine 部を持つ化合物である。thiamine anhydride (TA) も pyrimidine 部を持ち、B₁ の生物学的効果は少いが、その過酸化水素酸化によつて得られる thiamine anhydride sulfone (TAO₂) は生物学的効果がないことから、B₁ の代謝拮抗作用を持つのではないかと考え、この点を明らかにするため実験を行った。

antivitamin 作用を調べるためには、B₁ と antivitamin とを動物に与え、その発育状態、死亡率、B₁ 欠乏症状の発現を調べており、本実験においても B₁ と TAO₂ とを与えてこれ等の点を調べた。TA については既に第 1 報⁶⁾において B₁ 作用は僅かではあるが示されているので、これについては行っていない。

B₁ と antivitamin 投与量の比については、各実験者あるいは化合物により多少異つてはいるが、Soodak¹⁾ はマウスを用い、B₁ 1 γ に対し oxythiamine 25~50 γ (20~50 倍) を与えており、Emerson²⁾ はシロネズミを用い、2-n-butylthiamine 2.8 mg (約 500 倍) を、Woolley³⁾ はマウスを用い治療試験で、1.6 γ の B₁ に対し 20~0.1 mg の pyrithiamine を投与し実験を行い、B₁ に対して約 500 倍投与することにより antivitamin 作用を持つことを報告している。また Eusebi⁴⁾ は oxythiamine および neopyrithiamine の antivitamin 作用をマウスで実験し、B₁ に対し 50 倍量投与し、その作用を認めている。

既に第 2 報⁵⁾において TAO₂ の生物学的効果をみるために、シロネズミに対し 10~200 γ を投与し B₁ 作用を認めることが出来なかつたので、今回は B₁ 5 γ に対しその 100 倍量である 500 γ を投与し実験を行うことにした。

実験の部 実験に用いたシロネズミは第 1 報⁷⁾と同様に Wister 系を用い、B₁ の欠乏試験に準じ前報と同じ組成の B₁ 欠乏飼料を毎日与え、餌の摂取量は自由とした。各群 6 匹ずつとし、平均体重約 73 g 前後のものを選び、1 群は B₁ 塩酸塩 5 γ 投与、1 群は TAO₂ 500 γ 投与、1 群は B₁ 5 γ と TAO₂ 500 γ 投与、1 群は欠乏飼料のみとした。B₁ 並に TAO₂ は hydrogenated cottonseed oil (Crisco) にねりこみ、毎日経口的に投与した。

第 1 図 ネズミの発育曲線

第 1 表 実験動物平均体重増加率

群	初体重(g)	死亡数(匹)	終体重(g)	体重増加率
B ₁ -HCl 5γ	73.5	0	131.0	1.8
TAO ₂ 500γ	73.2	2	91.2	1.2
B ₁ -HCl 5γ +TAO ₂ 500γ	75.1	0	133.5	1.8
B ₁ 欠乏	72.5	5	(58.0)	—

B₁ 5γ 及び B₁ 5γ+TAO₂ 500γ

投与群は殆んど平行状態の体重増加を示し、両者の間に差を見出せず、体重増加率も両者 1.8 を示している。

この実験により TAO₂ は全然 B₁

効力がないとはいえないかもしれないが、あつても極く僅かであるといひ得る。また B₁ 投与群と B₁+TAO₂ 群の間に差のないということは、TAO₂ に B₁ の antivitamin 作用は認めることは出来ない。またこの両者の差のないということは、B₁ 5γ に対し TAO₂ 500γ という大量を与えても、TAO₂ の B₁ 作用による体重増加がみられないわけで、TAO₂ の B₁ 作用は殆んど期待出来ないことを示している。

考察 B₁ の代謝拮抗作用を持つ化合物は Pyrimidine 部を持ち、B₁ に類似の構造を示しているが、TA および TAO₂ も同様の構造を示している。TA は生物学的試験の結果、僅かに B₁ 作用が示されたが、TAO₂ は B₁ 作用は示さない。しかし本実験により B₁ の代謝拮抗作用を持つていないことも明らかにされた。即ち B₁ 5γ 投与群と B₁ に TAO₂ をその 100 倍量である 500γ を同時に投与しても、同様の発育を示している。TAO₂ に antivitamin 作用があるならば、発育曲線に差がみられるわけであるが、B₁ と TAO₂ を同時に与えた群に、何等そのような傾向はみられていない。また TAO₂ に B₁ 効果があるならば、その発育曲線は上昇する筈であるが、このような傾向もみられないことから、TAO₂ に B₁ 効果も殆んどないということも出来る。

TAO₂ の代謝拮抗を調べる際に、B₁ に対する投与量の比が問題となるが、本実験では 100 倍量で行っている。しかし化合物によつては 500 倍投与によりその作用がみられるものもある。この点に関しては微生物学定量法によつて更に検討を加えたいと考えている。

結論 TAO₂ の B₁ 代謝拮抗作用をみるため、B₁ 5γ に TAO₂ 500γ を同時に投与し、シロネズミによる B₁ 欠乏試験を行つたが、その作用は認められず、また TAO₂ の B₁ 効果も殆んどないことがわかつた。

本実験に際し御指導を戴いた大阪大学川崎教授に厚く感謝すると共に、実験に便宜を与えられた菰田部長並に国立栄養研究所岩尾・高居両博士に感謝する。

文 献

- 1) Soodak, M., Ceredo, L.R., : *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1988 (1944)
- 2) Emerson, G.A., Southwick, P.L., : *J. Biol Chem*, 160, 169 (1945)
- 3) Woolley, D.W., White, A.G.C., : *J. Biol. Chem.*, 149, 285 (1943)
- 4) Eusebi, A. J., Cerecedo L.R., : *Science* 110, 162 (1949)
- 5) 元山 : 薬学雑誌 79, 115 (1959)
- 6) 元山・岩尾・高居 : 本誌 19, 129 (1961)
- 7) 元山 : 薬学雑誌 77, 1230 (1957)

(受付 : 昭和36年 1 月30日)

抄 録

飢餓及びアロキサン糖尿病時に肝臓脂肪酸へのマロニル CoA のとりこみ Incorporation of Malonyl CoA into Fatty Acids by Liver in Starvation and Alloxan-Diabetes. D.M. Gibson and D. D. Hubbard : *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 3 531 (1960)

著者らはビオチン酵素関与の脂肪合成系を見出したがアロキサン糖尿病あるいは飢餓状態のネズミの肝臓ではこの酵素系の活性が非常に低いことをみとめた。これにあらかじめインシュリン注射あるいは食物再投与をするという現象は直ちに回復することをみとめたので更に詳細に検討した。即ち, TPNH の酸化, C-¹⁴Malonyl CoA のとりこみの2方法で測定したところ, アロキサン糖尿病(A)及び2日間飢餓(B)時に両者とも活性は数分の1に低下したが, (A)にインシュリン注射, (B)に2日間食物投与をすると直ちに normal にもどつた。更に酵素を塩析で大まかに分け収量をしらべたところ, たしかにこれは酵素量の変動に基因するものであり, 阻害物質の存在とは考えられないといっている。しかしまだどの段階の酵素が特に減少しているかはわからない。

(桐山)

酵素活性は他の体内高分子との相互作用で調節されているかもしれない Arginase Activity I. Partial purification and characterization of a Stimulatory Agent. M. Ceska and J. R. Fisher : *Arch. Biochem. Biophys.*, 90, 288 (1960)

既報の研究で著者等はニワトリ心臓ホモジェネートがかなり精製した牛肝アルギナーゼの活性を高めることを見出し, この機構について研究していたが, このアルギナーゼ活性促進物質の精製を更に進め, 数百倍純化したところ, これが蛋白質であり, paper electrophoresis で3成分に分れ, この中の1成分中に有効物質が集中することを知つた。この物質と精製アルギナーゼを用いて種々の酵素化学的検討をし, この作用は M_{μ} の代用をしないこと, Active site の数を増加させるのではないこと, アルギナーゼ活性はある範囲内でこの物質の添加量と比例すること等を知つて次のような推定をしている。①組織ホモジェネート中にはアルギナーゼ活性を modify するような2つの高分子物質——Stimulatory agent と inhibitor(s)——が含まれる。②生体中のアルギナーゼはこれらの高分子物質との相互作用によつてその活性が調節されているのかもしれない。(桐山)