静脈内投与された maltose の代謝について

藤原 寛*・堤 一彦*・川島裕造*

Metabolic Fate of Intravenously Administered Maltose in Animals

Hiroshi FUJIWARA, Kazuhiko TSUTSUMI and Yuzo KAWASHIMA

*Department of Research and Development, Otsuka
Pharmaceutical Factory, Inc.*

(115 Tateiwa aza Akutahara, Buyo-cho, Naruto 772, Japan)

In 1967, Weser and Slesinger made a preliminary report on the metabolism of circulating maltose. Since then, the metabolic fate of maltose in animals has been extensively investigated mainly in Japan and clarified for the most part.

Intravenously administered maltose is insulin-independently hydrolyzed by maltase activity in the body and metabolized via glycolytic pathway and TCA cycle. The circulating maltose scarcely affects the plasma glucose and IRI levels because of the regulated formation of glucose. It is also suggested that the circulating maltose is the precursor of glucose.

I. はじめに

maltose(4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranose)は、旧くより知られている天然に産する二糖類の一つであり¹⁻³⁾、最近、澱粉の特異的な酵素による加水分解により高純度のものが得られるようになった⁴⁾。

maltase は古来より良質の経口栄養源として知られており、栄養学的に重要な炭水化物であり⁵⁾、さらに、澱粉の消化と吸収に際し、最終代謝産物の一つとしてそのままのかたちで小腸上皮細胞へ移行し、 α -glucosidase (maltase) によって加水分解されて glucose となり血中へ移行することが明らかにされ⁶⁻⁸⁾、また、経口負荷試験に供しうる糖質としてもすぐれている^{9,10)}ことから、その意義が一層評価されている。

maltose はまた、生体成分として血漿中では血中の glucose の約 1/1,000 のレベルで存在しており¹¹⁾、組織中にも微量存在している^{12,13)}が、その意義については明らかでない。

したがって、maltose の消化管よりの吸収についての研究報告は多いが、maltose を直接血中へ投与した場合の生体内動態についてはあまり興味をひかず、1967 年の Weser らの報告^{14,15)}が最初の報告であったろうと思わ

れる。著者らはほぼこの時期に、糖質輸液剤としての 10% マルトース液の評価について検討を開始し、多くの研究者によって、その代謝の輪郭を明らかにすることができたので、その概要を紹介する。

II. 実験方法について

maltose (1 水和物、純度 99% 以上)、対照として glucose (JP IX) (場合によってはそれぞれ精製して純度 99.9% 以上として)、およびこれらの ¹⁴C の標識化合物(精製品)を用いた。

実験動物としては、後述するように、血漿中の maltase 活性が低く、ヒトの場合に最も類似するという理由で、ウサギを中心に用いた。

生体試料中の maltose の定量は maltase-glucose oxidase 法¹⁶⁾で行った。本法は、Somogyi の除蛋白法による上清に、 α -glucosidase を作用させ、生成する glucose を glucose oxidase 法で測定する方法で、glucose が共存している場合にはあらかじめ glucose を測定する必要がある。したがって本法では、定量的に収率よく glucose を生成する glucoamylase を使用すること、および、glucose oxidase 法については共存する maltose の影響を受けないようにするため、glucosidase 類の混入のない β -D-glucose oxidase 標品を使用し、

* 株式会社大塚製薬工場研究開発部
(772 鳴門市撫養町立岩字芥原 115)

Fig. 1. Maltose (4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucose).

さらに反応には phosphate/tris/glycerol 緩衝液¹⁷⁾ を使用することの二点が留意点である。本法では、他の少糖類や多糖類が共存している場合には正の誤差があらわれることもあり、他に特異的な酵素法¹⁸⁾ も報告されている。本法は、精度および操作の簡便性の点で有用と考えた。

さらに、¹⁴C 標識化合物を用いて実験を行った場合など、maltose の抽出分離が必要な場合には、生体液やその除蛋白上清を、IR-45/IR-120 の混合イオン交換樹脂で脱塩処理した後、活性炭カラムに吸着させ、適切な濃度の ethanol で各糖質を段階的に溶出して測定した^{19,20)}。

maltase 活性は、組織のテフロンホモジナイザによる磨砕液を用い、pH 7.4 Krebs Ringer bicarbonate 緩衝液中で加水分解される maltose (基質) の量を測定し、湿重量 1 g 当りに換算して求めた。

その他の各種パラメータは、それぞれ確立された方法により測定した。

III. 静脈内投与された maltose の生体内動態

糖質の生体内利用についての初期的スクリーニングとして、未変化体の尿中への排出を測定した (Table 1)^{21,22)}。

glucose では生理的レベルの排泄がみられ、maltose

では maltose とともに少量の glucose が排泄された。しかし、isomaltose, lactose, sucrose では大部分が排泄され、maltotriose では、排泄量が多く、maltotriose の他に多量の maltose が排泄された。これらの結果は、糖質の化学構造と体内で代謝されることの可否との関係を示しており、生体内の glycosidase 類の種類と存在比率についての多くの報告に対応するものと考えられた。maltotriose 投与時の詳細な排泄動態は不明であるが、後述するように、maltose 投与時の glucose の排泄に関連する現象とも考えられ興味深い。

以上の結果、glucose 以外で十分に体内で代謝されるものは maltose であると考えられた。そこで、まず、maltose の細胞レベルでの代謝について検討した。

maltose の加水分解に関与すると推定される α -glucosidase が生体内に存在することはよく知られており²³⁾、著者らも各種動物の血漿および組織について maltase 活性を測定した (Table 2)²⁴⁾。

血漿中 maltase 活性には著しい種差がみられ、ほとんど検出されない程度の活性しか示さないヒト (ごく低レベルでは存在している²⁵⁾) から活性の強いイヌまで、種々のレベルがみられた。しかし、組織中 maltase 活性には大きい差異はみられないようであった。この maltase 活性は、ヒトにおいては Hers の報告²⁶⁾ 以来、glycogen 代謝に関与する重要な意義をもっていることが明らかにされている²³⁾。

さらに、藤井らは U-¹⁴C-maltose を各種組織切片とともに incubation すると ¹⁴CO₂ の産生を認め²⁷⁾、その経路は glucose と共通していることを示唆し (Table 3-1)²⁷⁾、さらに、U-¹⁴C-maltose 投与後の肝臓中の解糖系中間代謝産物の分析により、そのパターンが glucose の場合にほぼ一致している²⁸⁾ ことから、maltose は生体内で glucose となり解糖系へ移行し、通常の糖代謝系により

Table 1. Urinary excretion of sugar following infusion of sugar in rabbits.

Sugars administered	Sugars excreted in urine, % Dose/24 hr					
	Glucose	Maltose	Sucrose	Lactose	Isomaltose	Maltotriose
Glucose	0.5 $\pm$ 0.2					
Maltose	4.0 $\pm$ 3.2	4.3 $\pm$ 5.3				
Sucrose			86.5			
Lactose				92.4		
Isomaltose*	0.2 $\pm$ 0.2				76.0 $\pm$ 10.6	
Maltotriose**	2.8 $\pm$ 1.0	38.7 $\pm$ 10.3				29.0 $\pm$ 15.7

10% sugar solution, 10 ml/kg, 5 ml/kg/hr.

*, purity, 90.4%; **, purity, 94.9%.

mean or mean $\pm$ S. D. (n=3 or 5)

Table 2. Maltase activity in animals.^{21,27)}

Maltase activity in plasma							
	Mouse	Rat	Guinea pig	Rabbit	Cat	Dog	Human
Maltase activity	0.435 ±0.06	0.402 ±0.082	0.000	0.008 ±0.004	0.018 ±0.011	1.19 ±0.12	0.000
単位, $\mu\text{mole maltose hydrolyzed/min/ml plasma}$.							
Maltase activity in tissues							
	Rat		Rabbit				
	Normal	Alloxan diabetes	Normal	Alloxan diabetes			
Brain	0.14±0.03	0.21±0.02	0.08±0.01	0.09±0.01			
Heart	0.10±0.02	0.07±0.01	0.08±0.01	0.15±0.08			
Lung	0.21±0.02	0.29±0.06	0.15±0.02	0.24±0.02			
Liver	0.49±0.02	0.62±0.10	0.41±0.03	0.46±0.06			
Diaphragma	0.05±0.01		0.06±0.01	0.09±0.01			
Spleen	0.36±0.06		0.44±0.13	0.41±0.06			
Kidney	5.16±0.21	4.63±1.32	2.32±0.47	1.74±0.33			
Skeletal muscle	0.07±0.01		0.05±0.02	—			
Stomach	0.12±0.08		0.10±0.03	—			
Jejunum	5.89±0.55		—	8.02±3.15			
Ileum	3.62±1.85		—	0.17±0.02			
Duodenum	9.22±1.28		5.56±1.46	—			

単位, $\mu\text{mole maltose hydrolyzed/min/g tissue}$.

CO₂ に代謝されると結論した。

つぎに、静脈内投与時の maltose の生体内動態について検討した。

血漿中濃度変化をみると、血漿中 maltase 活性の低いウサギでは maltose は半減期約 30 分で低下し、血糖値はわずかに上昇する程度の変化を示し、血漿中 maltase 活性の高いラットでは maltose は投与後の初期にわずかに検出できたのみで、血糖値の著しい上昇がみられ、血漿中 maltase 活性のさらに高いイヌでは maltose は事実上検出できず、血糖値の著しい上昇のみみられた (Fig. 2-1)²⁴⁾。血漿中 maltase 活性の高い動物では、maltose は血漿中で速やかに加水分解されることを示していた。ウサギにおける血漿中濃度変化をさらに詳細にみると、maltose は 3 compartment sequential model で解析できる変化を示しており、第 3 の compartment における半減期が約 30 分であった²⁹⁾。

U-¹⁴C-maltose を投与すると、投与後の初期より ¹⁴C-glucose が出現し、90 分後にかけて最大濃度を示し、比放射能も最大値を示した (Fig. 2-2)²⁴⁾。この時点では、血糖 (glucose) の約 1/2 を maltose 由来の glucose が

Table 3-1. Maltose-U-¹⁴C の酸化におよぼす非放射性的 glucose の影響

	生成した ¹⁴ CO ₂ 量 (× 10 ³ cpm/g 組織/時間)	
	脳	腎 臓
maltose-U- ¹⁴ C (0.2 μCi , 2mg/ml)	15.36*	21.96
+ glucose, 1mg/ml	5.30	16.99
+ glucose, 5mg/ml	3.43	10.31
+ glucose, 10mg/ml	2.04	7.35

* mean (n=3)

Glucose-U-¹⁴C の酸化におよぼす非放射性的 maltose の影響

	生成した ¹⁴ CO ₂ 量 (× 10 ³ cpm/g 組織/時間)	
	脳	腎 臓
glucose-U- ¹⁴ C (0.2 μCi , 2mg/ml)	48.69*	69.66
+ maltose, 1mg/ml	22.64	56.79
+ maltose, 5mg/ml	10.78	23.47
+ maltose, 10mg/ml	7.48	16.04

* mean (n=3)

Fig. 2-1. Plasma maltose or glucose concentrations following *i.v.* administration of 10% maltose soln in animals.

占めており, maltose の体内での速やかな glucose への加水分解と血糖への転化がみられた。

血糖値はすでに述べたようにわずかに上昇する程度であり, IRI の上昇変化もわずかであり^{30,31)}, lactate と pyruvate の変動もわずかであり³²⁾, glucose 投与時にみられる各パラメータの著しい変動はみられなかったが, 遊離脂肪酸は有意に低下する反応がみられた³²⁾。これは glucose としての解糖系への移行速度が制御されていることを示すものであり, 加水分解が律速段階となると推定される。

血中に投与された U-¹⁴C-maltose は各器官へ分布した (Fig. 3)¹³⁾。分布した放射能を分析すると, maltose と glucose が主に検出され, maltose は6時間後にはほとんど検出されなくなったが, glucose は引き続き検出された。経時変化は, maltose 濃度が低下し, glucose

濃度が上昇したのち低下するという基本的パターンを示しているが, 器官により差異がみられ, とくに肝臓と脳では glucose としての分布が多かった。また, glucose 以外の生体成分では glycogen と中性脂肪へ取込まれていた^{13,28,33)}。

血中に投与された U-¹⁴C-maltose は ¹⁴CO₂ に酸化されて呼気中へ排出された (Fig. 4)³⁴⁾。 ¹⁴CO₂ の排出が長時間にわたって持続しているのは, maltose が炭素源として生体成分へ取り込まれていることを示している。 glucose 投与の場合と比較すると, maltose 投与の場合の方が遅れて最大値を示し, 量的には少ない傾向がみられた。

尿中へは, すでに述べたように maltose と glucose が排泄された (Table 3-2)³⁴⁾。一般的に, 尿中排泄は投与量と投与速度により規定されるものであり, maltose の場合も血中濃度と腎臓での動態により規定されると思われる。排泄された ¹⁴C-glucose の比放射能は血中 ¹⁴C-glucose の比放射能より高く, ほとんど U-¹⁴C-maltose の比放射能に近い値を示しており³⁴⁾, したがって大部分は maltose 由来と考えられた。この点については腎における maltose の動態の項で再度ふれる。

以上, 血中に投与された maltose の生体内動態について概略を述べたが, maltose は, 加水分解反応を律速段階として代謝され, 結果的には glucose の precursor としての生体内運命をたどるといえる。この過程の二, 三の詳細な点について次に紹介する。

まず, 血中に出現する maltose 由来の glucose について検討した。 maltose の投与により maltose 由来の glucose がかなりの量出現すること, および血糖値が軽度上昇することは, maltose の血漿中での加水分解による寄与は無視しうる程度であるので, glucose の積極的な放出, しかも, 血糖値の生理的レベルを越えない程度の放出があることを示している。

血中に insulin を投与すると血糖値が低下するが, maltose を同時に投与すると血糖値の低下が抑制され, 見掛上, insulin の低血糖効果に抗して glucose が放出されることが示された³⁵⁾。さらに多量の insulin を投与すると低血糖発作が発現し, ついには死亡するが, これは極度の低血糖により脳への glucose の補給が低下するためである。このとき, glucose の投与により低血糖発作を予防することができ, さらには治療することもできる³⁵⁾。 maltose では, 低血糖発作の予防はできたが, 治療することはできず, 延命効果が認められた³⁵⁾。すなわち, maltose 由来の glucose には, 投与された insulin

Fig. 2-2. Radioactivity concentration in plasma or specific activity of sugar following *i. v.* administration of maltose-U- ^{14}C in rabbits.¹⁾

animal: rabbit, ♂, ca. 2 kg, administration: 10% maltose solution containing maltose-U- ^{14}C , 10 ml/10 $\mu\text{Ci/kg/min}$.

¹⁾ presented at the 12th Annual Meeting of the Chugoku and Shikoku Branch, the Pharmaceutical Society of Japan, Matsuyama, Nov. 1973.

により制御されていない系より血中に放出されるものが含まれていることを示している。

maltase 活性自体は insulin により何らの活性の変化は示さない³⁶⁾。横隔膜と副睪丸脂肪組織を用いて膜透過について検討したところ, glucose では, insulin により取込量および CO_2 産生量は有意に増大したが, maltose では, 両者とも insulin の影響をまったく受けなかった³⁶⁾。すなわち, maltose の細胞内への移行および maltase 活性による加水分解反応は, insulin の制御を受けない系であることを示していた。

そこで, 組織中 maltase 活性が強く, 糖代謝にも重要な役割をはたしている腎臓に注目し, 腎臓における maltose の代謝動態について検討した³⁷⁾。

腎尿細管上皮細胞には強い maltase 活性があり, 糸球体部分には活性がないことが知られている。両側腎を摘出したウサギに U- ^{14}C -maltose を投与すると, 対照例と比較して, U- ^{14}C -maltose の血中よりの消失はゆるやかになり, ^{14}C -glucose は約 1/2 程度に減少した。この時血糖値は著しく上昇するなど非生理的モデル実験ではあるが, 腎臓が maltose の代謝, glucose の血中への放出に一定の役割をはたしていることが示唆された。また, 尿細管における glucose の再吸収を競合的に抑制する phloridzin で処理したウサギに投与すると, maltose の

Fig. 3. Radioactivities in several organs after the ^{14}C -maltose administration to normal rabbits (mean of 3 or 4 rabbits).

—, maltose; ---, glucose; —, total.

Fig. 4. $^{14}\text{CO}_2$ in expiration following *i.v.* administration of maltose- $\text{U-}^{14}\text{C}$ or glucose- $\text{U-}^{14}\text{C}$ at 2 administration rates in rabbits.

Rabbits, ♂, 2 kg. 10% sugar soln, 10 ml/10 $\mu\text{Ci/kg}$.

○: 600 ml/hr, ●: 12.6 ml/hr. —: excretion rate % of dose/1 hr, ----: cumulative excretion.

Table 3-2. Urinary excretion of maltose and glucose after *i.v.* administration of 10% maltose solution at various administration rates in rabbits.

rate ml/hr	dose g/kg									
	0.5		1.0		2.0		4.0		8.0	
	M	G	M	G	M	G	M	G	M	G
5.7	—	—	4.9±6.3	2.5±3.7	—	—	—	—	—	—
12.6	—	—	10.8±2.2	2.0±3.2	20.2±7.2	1.8±2.2	32.2±8.8	5.2±3.4	39.6±7.8	1.2±1.7
25.0	3.2±2.0	2.1±1.8	15.4±3.3	3.6±2.6	—	—	—	—	—	—
49.1	—	—	20.3±4.9	1.7±2.2	35.4±8.9	1.9±1.2	—	—	—	—
87.4	13.2±2.5	2.5±0.8	26.6±5.3	2.3±2.3	—	—	—	—	—	—
171.0	—	—	31.9±8.6	2.0±2.3	42.4±9.7	2.7±2.5	—	—	—	—
600.0	31.7±3.6	4.8±0.8	33.0±6.7	2.9±2.4	44.4±1.5	3.4±0.1	51.9±5.6	3.1±2.4	59.7±7.2	2.4±1.3

% of dose, mean±S.D., $n=5$ to 10. M: maltose, G: glucose. administration: 10% maltose solution, rabbit: ♂, 2.0 kg. assay: maltase-glucose oxidase method.

血中よりの消失は著しく速くなり, maltose 由来の glucose はほとんど増加しなかった. さらに, *in situ* 腎灌流実験では, 動・静脈差がみられ, 腎静脈側で, maltose は低値を, 血糖値は高値を示した. すなわち, maltose は腎臓では再吸収されており, 加水分解され, 一部は glucose として血中に出現することが示された. 腎尿細管モデルであるカエル膀胱膜によるナトリウム膜透過実験では, maltose は glucose とまったく同様の効果を示

し, maltose がエネルギー源として利用されていることも報告されている³⁸⁾.

さて, すでに述べたように, maltose の投与によって尿中へ排泄される glucose は生理的なレベルよりも多いが投与量の数%であり, maltose の排泄量が投与速度に依存して変化するのに対し, glucose の排泄量はほぼ同一レベルにあり, この glucose はほとんどが maltose 由来のものであり, 血糖値の上昇の程度は小さいので

(同程度の血糖値変化を示す場合の glucose 投与時の尿中排泄量から考えても), 血中の glucose の一部のみが排泄されたとも考え難かった. そこで, 摘出腎灌流実験を行った³⁹⁾.

maltose 液で灌流すると静脈側へは maltose 濃度に対応する濃度で glucose が出現し, U-¹⁴C-glucose で灌流し, これに maltose を添加すると U-¹⁴C-glucose の比放射能が低下し, maltose から glucose への変換と glucose の血中への放出が行われていることを確認した. 尿中へは maltose とともに glucose が排泄され, maltose の排泄量は灌流液 maltose 濃度に対応して変動するが, glucose の排泄量はほぼ一定値を示した. U-¹⁴C-maltose 液で灌流し, これに glucose を添加すると, ¹⁴C-glucose の排泄量は著しく変化せず, したがって, ¹⁴C-glucose の排泄は共存する glucose の影響のすくない場で行われていることがうかがわれた. すなわち, maltose 投与時の glucose の尿中排泄は, むろん血中の glucose の尿への移行もあると思われるが, 腎臓で maltose が加水分解されて生成した glucose が尿中へ移行したものと考えられた. これ以上の事実関係については明らかにすることができなかったので, あえて仮説的にいうならば, 糸球体で濾過されて尿中へ移行した maltose は尿細管部位で再吸収されるとともに加水分解されて glucose となり, ある機作によって, 血中へは量的規制を受けながら一部環流し, その他の部分は再度尿中へ排出され则认为している.

maltose は, 腎臓でエネルギー源として直接利用されるが, 脳⁴⁰⁾ および肝臓⁴¹⁾ では, 灌流実験の結果によれば, 直接エネルギー源になりうる量は少ない. 組織中 maltase 活性の測定および組織切片を用いた CO₂ 産生の測定結果が示唆しているように, 器官レベルにおいても, maltase 活性とその量により直接利用に供される maltose の量に差異がありうることを示している. しかしながら, maltose を血中に投与した時には, maltose は各器官, 組織に解糖系の炭素源を十分に供給していた. すなわち, maltose の生体内動態については, maltose としての細胞内代謝動態のみならず, 代謝の結果出現してくる glucose, たとえば, 血中, 脳, 肝臓中の glucose の代謝動態も重要な部分を占めているといえる.

IV. ヒトにおける静脈内投与された maltose の生体内動態

Weser らは一連の研究のなかで, ヒトに U-¹⁴C-maltose を投与して代謝動態について明らかにした (Fig. 5, Table 4)⁴²⁾.

U-¹⁴C-glucose の場合と比較すると, 呼吸中 ¹⁴CO₂ はピーク時間が約 100 分遅れて出現し ¹⁴CO₂ 排出量は約 90% であり, 尿中排泄量は投与量の約 12% で, 約 1.5 倍が排泄された. 糖尿病患者と正常人とを比較すると, 糖尿病患者では呼吸中 ¹⁴CO₂ 排出量が正常人の約 80% に低下したほかには差異はみられなかった. この時の血糖値の上昇変動はわずかであり, これに対応した IRI

Fig. 5. ¹⁴CO₂ in expiration following *i. v.* administration of ¹⁴C-maltose or ¹⁴C-glucose in normal and mildly diabetic subjects.⁴²⁾

The fraction of injected ¹⁴C recovered as expired ¹⁴CO₂ over a 6 hr period after the intravenous administration of 25 g of glucose-U-¹⁴C (■—■), glucose-1-¹⁴C (●—●), or maltose-U-¹⁴C (▲—▲). Points represent mean values for 5, 4 and 5 control subjects, respectively.

The fraction of injected ¹⁴C recovered as expired ¹⁴CO₂ over a 6 hr period after the intravenous administration of 25 g glucose-1-¹⁴C (●—●) or maltose-U-¹⁴C (▲—▲) to 5 mildly diabetic subjects.

Table 4. Recovery of ^{14}C after the intravenous administration of 25 g ^{14}C -labeled maltose or glucose to normal and diabetic subjects.

Subjects		Carbohydrate	$^{14}\text{CO}_2$	Peak ^{14}C	Urinary 14
			% Dose	Minutes	% Dose
Normal	I	Maltose-U- ^{14}C (5)*	33.3 $\pm$ 1.6†	235 $\pm$ 10	11.8 $\pm$ 1.9
	II	Glucose-U- ^{14}C (5)	37.7 $\pm$ 3.4	110 $\pm$ 13	6.9 $\pm$ 1.2
	III	Glucose-I- ^{14}C (4)	36.5 $\pm$ 1.9	120 $\pm$ 6	5.1 $\pm$ 0.6
Diabetic	IV	Maltose-U- ^{14}C (5)	25.4 $\pm$ 1.3	240 $\pm$ 10	11.0 $\pm$ 2.4
	V	Glucose-1- ^{14}C (5)	28.3 $\pm$ 0.7	138 $\pm$ 15	7.3 $\pm$ 2.0
	I vs II†		NS	$p < 0.001$	NS
	I vs III		NS	$p < 0.001$	$p < 0.05$
	II vs III		NS	NS	NS
	IV vs V		NS	$p < 0.001$	NS
	I vs IV		$p < 0.05$	NS	NS
	II vs V		$p < 0.05$	NS	NS

* Number in parenthesis indicates number of subject.

† Mean $\pm$ SE.

‡ Statistical comparisons are between groups as indicated.

Metabolic response to the intravenous administration of 25 g maltose or glucose to normal and diabetic subjects

		Carbohydrate	Minutes after infusion					
			0	15	30	60	90	120
Serum Glucose, mg/100 ml	Normal	I M (5)*	71.1 $\pm$ 2.1†	89.2 $\pm$ 2.9	91.7 $\pm$ 6.3	86.3 $\pm$ 5.5	84.3 $\pm$ 3.3	84.6 $\pm$ 4.3
		II G (9)	71.4 $\pm$ 2.7	207.9 $\pm$ 16.2	148.6 $\pm$ 16.4	80.2 $\pm$ 7.9	69.4 $\pm$ 4.8	64.9 $\pm$ 3.7
	Diabetic	III M (5)	76.1 $\pm$ 4.2	90.9 $\pm$ 3.5	94.8 $\pm$ 4.4	93.1 $\pm$ 5.9	93.9 $\pm$ 6.1	90.1 $\pm$ 4.9
		IV G (5)	80.8 $\pm$ 6.0	206.3 $\pm$ 8.2	160.9 $\pm$ 11.3	112.3 $\pm$ 11.4	96.9 $\pm$ 13.2	87.7 $\pm$ 9.7
Total Serum Sugars, mg/100 ml	Normal	I M (5)	72.6 $\pm$ 2.8	243.2 $\pm$ 24.8	189.3 $\pm$ 18.2	165.3 $\pm$ 14.5	134.5 $\pm$ 16.8	110.6 $\pm$ 14.6
		II G (9)	80.2 $\pm$ 4.9	235.4 $\pm$ 19.8	166.6 $\pm$ 21.5	94.2 $\pm$ 10.4	78.0 $\pm$ 4.6	68.7 $\pm$ 5.4
	Diabetic	III M (5)	89.9 $\pm$ 2.7	264.5 $\pm$ 16.4	227.6 $\pm$ 19.9	198.5 $\pm$ 15.2	168.0 $\pm$ 17.8	148.3 $\pm$ 17.3
		IV G (5)	83.8 $\pm$ 3.6	219.4 $\pm$ 10.7	175.7 $\pm$ 14.7	125.8 $\pm$ 17.4	112.2 $\pm$ 18.1	101.5 $\pm$ 14.6
“Apparent Maltose” mg/100 ml	Normal	I M (5)	00.0 $\pm$ 0.0	148.0 $\pm$ 22.3	97.6 $\pm$ 19.8	78.1 $\pm$ 11.9	50.2 $\pm$ 17.6	25.9 $\pm$ 13.0
	Diabetic	III M (5)	00.0 $\pm$ 0.0	173.7 $\pm$ 16.4	134.8 $\pm$ 19.2	105.5 $\pm$ 18.9	74.1 $\pm$ 21.1	58.2 $\pm$ 20.9
Serum Insulin, $\mu\text{U/ml}$	Normal	I M (5)	11.6 $\pm$ 1.9	34.2 $\pm$ 4.0	30.1 $\pm$ 4.2	26.7 $\pm$ 3.2	26.5 $\pm$ 3.4	13.4 $\pm$ 3.0
		II G (9)	8.1 $\pm$ 2.0	68.9 $\pm$ 13.3	50.6 $\pm$ 10.5	32.4 $\pm$ 11.8	12.9 $\pm$ 3.4	11.5 $\pm$ 3.8
	Diabetic	III M (5)	8.7 $\pm$ 1.6	20.5 $\pm$ 3.6	22.6 $\pm$ 3.0	22.8 $\pm$ 3.5	18.8 $\pm$ 3.1	17.4 $\pm$ 2.1
		IV G (5)	11.5 $\pm$ 2.0	50.1 $\pm$ 6.8	46.4 $\pm$ 5.3	45.9 $\pm$ 3.9	30.2 $\pm$ 4.3	23.3 $\pm$ 6.5

* Number in parenthesis indicates number of subjects; M(maltose); G(glucose). † mean $\pm$ SE.

の上昇変動がみられ、この傾向は、糖尿病患者と正常人と同様であった。

藤中ら⁴³⁾は、maltose の血中濃度変化は肝疾患および糖尿病患者では正常人の場合と同様であるが、腎疾患患者では消失が遅延し、この時の血糖値、IRI などの変動はいずれの場合も同様に軽度であることを、吉川ら⁴⁴⁾は、

maltose の血中濃度半減期は 45 分でありこの値は糖尿病患者においても同様であることを報告した。青野ら⁴⁵⁾は、手術中の負荷試験では glucose の消失が遅延傾向を示すのに対し、maltose の場合は平常時同様であることを報告した。また、正常人における尿中排泄は、50 g 負荷では maltose として約 9%、glucose としてほぼ同量

みられた⁴⁶⁾。

これらの結果を実験動物の場合と比較すると、血中濃度半減期がやや長く、尿中への glucose の排泄がやや多い傾向がみられるが、それ以外の点については同様であり、maltose の生体内動態は基本的に同様と考えられた。

V. まとめ

静脈内に投与された maltose は、基本的には glucose の precursor としての生体内動態を示し、生体にエネルギー源として利用されるといえる。この過程において、解糖系への移行は glucose の生成に依存しているため、maltase 活性による加水分解が律速段階となり、glucose の生成と解糖系への移行が制御され、結果的に糖代謝関連の各パラメータの変動は軽度となったと考えられた。また、この段階は insulin の制御は受けなかった。その他、尿中に glucose が排泄される点が特徴的であった。

糖質輸液剤としての適応性を考えると、代謝面では、解糖系の各パラメータに著しい影響をおよぼさないで、各器官、組織に炭素源を供給しうること、通常の条件下では生理的な各パラメータの異常な変動はないことなどが特質となるであろう。もちろん代謝面だけでなく安全性についての研究も必要であり、多くの報告があるが、本稿では紹介を割愛する。

稿を終るに臨み、終始、ご懇切なるご指導を賜わり、また、貴重な多くのデータを提供していただいた、大阪大学蛋白質研究所 藤井節郎教授、東北大学医学部 後藤由夫教授、大根田昭講師、豊田隆謙講師および東京大学医学部 細谷憲政教授に深謝いたします。

文 献

- 1) H. T. BROWN and G. H. MORRIS: *J. Chem. Soc.*, **63**, 604(1893).
- 2) W. N. HAWORTH and S. PEAT: *J. Chem. Soc.*, **129**, 3094(1926).
- 3) B. CAZU and M. RAGGIANI: *Carbohydr. Res.*, **12**, 157(1970).
- 4) 結縁銅吉, 吉田幹彦: 食品工業, **17**(16), 1(1974).
- 5) 河村洋三郎編: 「食欲の科学」, 医歯薬出版, 東京, p. 236(1972).
- 6) E. B. CHAIN *et al.*: *J. Physiol.*, **154**, 39(1960).
- 7) A. DAHLQUIST and B. BORGSTRÖM: *Biochem. J.*, **81**, 411(1961).
- 8) D. MILLER and R. K. CRANE: *Biochim. Biophys. Acta*, **52**, 293(1967).
- 9) 坂本有甫, 原納 優ほか: 糖尿病, **19**, 297(1976).
- 10) 細谷憲政, 武藤泰敏ほか: 医のあゆみ, **97**, 226(1976).
- 11) H. NAKAMURA and Z. TAMURA: *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1070(1972).
- 12) W. H. FISHMAN and H.-G. SIE: *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 121(1958).
- 13) 大根田昭, 山形敏一ほか: 糖尿病, **16**, 16(1973).
- 14) E. WESER and M. H. SLEISENGER: *J. Clin. Invest.*, **46**, 499(1967).
- 15) E. WESER and M. H. SLEISENGER: *Biochim. Biophys. Acta*, **136**, 170(1967).
- 16) 中川準子, 堤 一彦ほか: *Clinical Report*, **6**, 284(1972).
- 17) W. BANKS and C. T. GREENWOOD: *Die Stärke*, **23**, 222(1971).
- 18) A. KAMOGAWA, K. YOKOBAYASHI and T. FUKUI: *Anal. Biochem.*, **57**, 303(1974).
- 19) R. L. WHISTLER and D. F. DURSO: *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 677(1950).
- 20) 堤 一彦, 藤原 寛: *Clinical Report*, **6**, 1112(1972).
- 21) 藤原 寛, 堤 一彦: 未発表.
- 22) 藤原 寛, 堤 一彦ほか: 第12回日本薬学会中国四国支部年会, 1973年11月, 松山.
- 23) 藤盛 健: 蛋白質核酸酵素, **18**, 28(1973).
- 24) 藤原 寛, 堤 一彦ほか: 第12回日本薬学会中国四国支部年会, 1973年11月, 松山.
- 25) R. GAMKLOU and T. SCHERSTEN: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **31**, 21(1973).
- 26) H. G. HERS: *Biochem. J.*, **86**, 11(1963).
- 27) 藤井節郎, 奥田拓道ほか: 最新医学, **27**, 1584(1972).
- 28) 藤井節郎, 奥田拓道ほか: 最新医学, **28**, 1414(1973).
- 29) 武田佳彦, 橋本 雅ほか: 日産婦誌, **29**, 1465(1977).
- 30) 葛谷 健: 糖尿病, **15**, 422(1972).
- 31) 豊田隆謙, 後藤由夫ほか: 糖尿病, **16**, 73(1973).
- 32) 藤原 寛, 佐伯美津恵ほか: 第54回日本薬学会中国四国支部例会, 1974年1月, 岡山.
- 33) 武田佳彦, 秋山暢夫ほか: 日産婦誌, **30**, 1402(1977).
- 34) 藤原 寛, 堤 一彦ほか: 日本薬学会第94回年会, 1974年4月, 仙台.
- 35) 上野山勤, 藤原 寛: ホルモンと臨床, **20**, 577(1972).
- 36) 藤原 寛, 上野山勤: ホルモンと臨床, **20**, 1101(1972).
- 37) 大根田昭, 松田 精ほか: 糖尿病, **16**, 126(1973).
- 38) F. MARUMO, B. INATSUKI and R. KIKAWADA: *Experientia*, **29**, 43(1973).
- 39) 藤原 寛, 堤 一彦: 第13回日本薬学会中国四国支部年会, 1974年10月, 広島.
- 40) 渡部昌祐, 田口冠蔵ほか: 糖質の代謝, No. 2, p. 25(1973).
- 41) U. SPRAUDEL, G. WOLFRAM and R. SCHOLZ: *Res. Exp. Med.*, **168**, 157(1976).
- 42) E. A. YOUNG and E. WESER: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**, 181(1974).

- 43) 藤中真一, 楠崎 治ほか: 糖質の代謝, No. 3, p. 25 (1975).
- 44) 吉川 清, 小田武雄ほか: 麻酔, 22, 1341(1973).
- 45) 青野一哉, 原野 清ほか: 麻酔, 23, 997(1974).
- 46) 松崎舜二: 薬物療法, 6, 295(1973).

【質問】 Howard Hughes Med. Inst.

J. John Marshall

I was interested to see the results of maltotriose infusion. Over 70% of the infused carbohydrate is excreted, but largely as maltose. Is the reason understood? I would find it difficult to explain this by hydrolysis by α -glucosidase in the kidney because the amount of glucose eliminated (2.8%) is much less than the amount of maltose (38%).

【答】

maltotriose 投与時の尿中に排泄される各糖質は, TLC で確認し, 活性炭カラムクロマトグラフィーで定量しました。これ以上の詳細については検討していないので不明であります。文献的にはラットの場合について報告されていますが, この場合は血中でかなり加水分解されるようです。maltose と glucose の排泄量の相対比から考えて, maltose の排泄がすべて腎臓の α -glucosidase の作用によるものとは考え難いのご指摘ですが, 腎臓の α -glucosidase の性状と作用動態, maltotriose の血中での加水分解の可能性, 各糖質の血中濃度変化と排泄の関係など, maltose の腎での代謝に関連して, 今後検討されるべき点と考えています。

【質問】 東大農 中村

血液中でマルトースは約 50% がグルコースに変化していますが, このグルコースが細胞内に吸収され利用される際にインシュリンが必要になると思います。グルコースを注射した場合インシュリンの利用が増えるがマルトースを注射したのではインシュリンの利用が増えないというデータとどう調和しますか?

【答】

まず, glucose 投与時には, 血糖値 (血糖 + 外部からの glucose) が上昇し, 血糖値制御のため insulin が分泌され, glucose の細胞内への移行が促進され, 糖代謝は亢進し, 解糖系関連の各パラメータは著しく変動し, 血糖値の制御終了とともに insulin も平常レベル (平常の糖代謝を維持, 制御しているレベル) に復すと, 模式的に理解されます。

maltose を投与すると, maltose 由来の glucose が血糖の一部として出現し, その割合は実験的には 50% に

も達しますが, 血糖値 (血糖 + maltose 由来の glucose) は著しく上昇せず, ほぼ生理的レベルにあり, また, insulin レベルも同様でした。

すなわち, maltose には, 見掛け上 insulin 分泌作用もみられず, 血糖値上昇作用もないため, 生理的レベルにおける血糖値と insulin で糖代謝が行われていることとなります。したがって, 特別に, maltose 由来の glucose のみを代謝するために insulin が必要となるというわけではありません。なお, maltose 投与時に, 解糖系関連の各パラメータの著しい変動がみられないことも, 血糖値, insulin が平常レベルにあることの反映と考えています。結果的に, maltose からの glucose の生成が, 平常レベル内に制御される程度の速度で行われていることを示すものと思われます。

【質問】 大阪市大 山本

1) maltose 投与において, 組織に取り込まれて glucose になる量と, 腎において glucose に分解されて再度還流されて利用される量との関係はどうでしょうか?

2) G. G. を用いての maltose 定量において予備分解に使用する glucosidase は結局 glucoamylase が best であったというのは, glucoamylase が β -glucose を生ずるためと考えられたのでしょうか?

【答】

1) 興味ある点ですが, 実験的に求めるのは事実上不可能でした。両側腎摘出モデルウサギにおいてもなお血中に glucose が放出されており, 出血ショックモデルウサギ (麻酔, 22, 133(1973)) (腎臓は事実上機能していない) においても血中より maltose は消失してゆき, 延命効果がみられます。しかし, いずれも非生理的モデルのため絶対的に評価することはできないと思います。血中への glucose の放出に関して腎臓が重要な役割を果たしているのは事実ですが, それのみでなく maltose の全体的な代謝に関していえば, 腎臓の本来の糖代謝機能面での関与を考慮する必要があると思います。

2) ルーチンの定量法に酵素を使用する場合, 特別に酵素標品を調製するのは困難なので, 市販サンプル中心にスクリーニングを行いました。反応収率 (glucose oxidase 法による β -D-glucose の収率ということになりますが) を指標にし, 個々の反応の詳細は検討していません。転移反応を示す試料がありましたがやはり詳細には検討していません。生成する glucose の anomeric form 反応液中での anomer 比も検討していませんが, 結果的に β -form の生成が多い (ほとんど) のものを選択したことになると思います。