原 著

鉛中毒における Porphobilinogen について

三 浦 創*, 佐 野 晴 洋**

PORPHOBILINOGEN IN LEAD POISONING

Hajime MIURA† and Seiyo SANO††

Lead poisoning is associated with characteristic urinary increases of δ -aminolevulinic acid and coproporphyrinogen III, elevated erythrocyte protoporphyrin concentration and partial block of δ -aminolevulinic acid dehydratase.

In human lead poisoning a very small amount of increase of porphobilinogen and uroporphyrinogen III is reported, while in rabbits porphobilinogen increases but uroporphyrinogen III does not as in the human cases. The small amount of porphobilinogen or uroporphyrinogen III in the human urine may be explained by δ -aminolevulinic acid dehydratase inhibition, but the increase in coproporphyrinogen III is as yet unexplainable.

An alternative pathway of coproporphyrinogen III formation from δ -aminolevulinic acid or porphobilinogen has been suggested in lead poisoning. We proposed that an intermediate, 2-amino-methyl-3-methyl-4-carboxyethyl-pyrrole, may be formed *in vivo* by enzymic condensation of δ -aminolevulinic acid and 1-amino-butane-2-one (β -ketobutylamine) or by prior decarboxylation of acetic acid sidechain of porphobilinogen. To test this hypothesis we made an experiment, the results of which are as follows.

The pyrrole compounds were isolated from the urine or the incubation mixture with δ -aminolevulinic acid and tissue homogenates (bone marrow, liver and kidneys) of lead poisoned rabbits by using the column chromatography on Dowex 2. All the pyrrole compounds were further converted to porphyrins by chemical condensation technique, resulting in the formation of the mixture of uroporphyrin isomers, though no coproporphyrin was detected.

The results indicate that the pyrrole compounds in lead poisoning are identical with authentic porphobilinogen and the prior decarboxylation of porphobilinogen appears unlikely. It is suggested that the increase of coproporphyrinogen III in lead poisoning may be caused by over-production of δ -aminolevulinic acid. The increased amount of the precursor seems to overcome the partial blocking of δ -aminolevulinic acid dehydratase and the normal rate of porphyrin synthesis may be formed.

I. 緒 言

鉛中毒においては、貧血および好塩基斑点赤血球の出現とともに、Coproporphyrin (Copro) および δ -aminolevulinic acid (ALA) の著明な尿中排泄、赤血球中遊離 Protoporphyrin (Proto) の増加が見られ¹⁻³⁾、さらに最近 δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) の活性低下⁴⁻⁶⁾が報告されている。これらのうち、Copro

尿の出現は古くより知られ、本中毒の早期より出現するため、鉛中毒早期診断の一指標として広く用いられているが、その出現機序については未だ不明の点が多い。

従来この Copro 尿の出現については、鉛の溶血作用により血色素が分解して生ずるとする溶血説⁷⁾、鉛が Proto IXへの鉄導入を阻害するために Copro IIIが尿中に出るとする鉄導入阻害説⁸⁾が出されてきた。しかし Grinstein ら⁹⁾は、 N^{15} -Glycine を投与した鉛中毒家兎の尿 Copro に N^{15} が高濃度に取り込まれる事実から、鉛中毒時の尿 Copro は、Heme あるいは他の Porphyrin 体より生じたものではなく、新たに体内で生成されたものであることを示した。さらに佐野^{1,2)}は、鉛中毒における Porphyrin 代謝につき一連の研究を行ない、本中毒の Porphyrin 代謝異常は骨髄系における ALA の過剰合成が第一義的なものであることを明らかにし、

*熊本大学医学部衛生学教室

**京都大学医学部公衆衛生学教室

昭和47年5月2日受付

†Department of Hygiene, Kumamoto University Medical School

††Department of Public Health, Faculty of Medicine, Kyoto University

Received for Publication, May 2, 1972

Fig. 1. Normal and suspected abnormal metabolic pathways of coproporphyrinogen III synthesis.

Copro 尿出現の主因をここに求めた¹⁰⁾。また最近、鉛が Coproporphyrinogen III (Copro-gen III) から Proto IX への酸化的脱炭酸過程を阻害するという実験成績¹¹⁾が出され、この酵素阻害により Copro 尿が出現することと考えられる。

一方、体内で生成された Porphyrin の体外排泄機序に関する研究は比較的少ない。Holeček¹²⁾ は、尿 Copro が Copro-gen III として尿中に排泄され、その後自動酸化されて Copro III になったものであることを明らかにした。さらに Sano and Rimington¹³⁾ は、各種の Porphyrin および Porphyrinogen を家兎に静注、その尿尿中への排泄を検討し、Uroporphyrin III (Uro III) および Uroporphyrinogen III (Uro-gen III) は最も容易かつ速やかに尿中に排泄され、還元型である Copro-gen III はその一部が尿中へ、大部分は胆汁中に排泄されること、また Copro III および 2-COOH Porphyrin は尿中には排泄されず、胆汁中のみ排泄されることを見いだした。川端¹⁴⁾、三浦¹⁵⁾ は、正常家兎における尿 Copro と糞中全 Porphyrin 排泄の量的関係が 1:10 と一定しており、この比は正常家兎に ALA を負荷しても変化しないが、鉛中毒家兎では尿 Copro が糞中全 Porphyrin の数倍にも達し、この比が逆転することを認め、肝腎の Porphyrin 排泄機能に対する鉛の関与を想定している。

鉛中毒患者では、ALA および Copro III の尿中排泄は著明に増加するが、Porphobilinogen (PBG) および Uro III はごくわずかに排泄されるのみである^{8,16)}。また急性鉛中毒家兎では、ALA、Copro III の尿中排泄とともに PBG も尿中に増加するが、人の鉛中毒の場合と同様に、Copro-gen III より尿中に排泄されやすい Uro III は、ほとんど尿中に排泄されない^{14,16)}。この実際の鉛中毒における Porphyrin およびその前駆体の尿中排泄を総合的にみると、尿中 ALA の増加および PBG、Uro III の尿中排泄の少ないことは ALA-D の部分阻害より首肯しうるが、これのみでは尿 Copro および赤血球中 Proto の増加は説明しえない。むしろ鉛中毒において過剰合成された大量の ALA が、ALA-D の部分阻害に打ち勝って正常の Porphyrin 生成系に流れ、Porphyrin の過剰合成が起こるが、Urogen-decarboxylase の Michaelis 恒数 Km が小さく Uro-gen III の蓄積が少ないために、Uro の尿中排泄が Copro に比し少ないものと考えられる。しかし一方においては、異常代謝経路の存在を検討する必要がある。

筆者らは、もし鉛中毒の体内諸臓器で、Fig. 1 に示すごとく、PBG の酢酸側鎖が脱炭酸された 2-amino-methyl-3-methyl-4-carboxyethyl-pyrrole (3-M-PBG と仮称) が、1-amino-butane-2-one (β-ketobutylamine)

と ALA との縮合あるいは PBG の脱炭酸で生成されるという異常代謝経路が生じたならば、この 3-M-PBG が酵素的に縮合し、Uro-gen III を経ずに直接 Copro-gen III を生じ、尿 Copro が増加する可能性があり、同時に本中毒において Copro に比し Uro の尿中排泄がきわめて少ない事実の説明が容易になされうと考えた。この仮説を検討するために、一連の実験を行なったので報告する。

II. 実験方法

(1) 実験的鉛中毒家兎の作成

体重 3 kg 前後の白色雄性家兎 5 羽に、0.732% 酢酸鉛—20%ブドウ糖液 (4 mg Pb/ml) 1.5 ml を隔日に耳静脈より静注し、注射期間10日にわたり毎日早朝導尿により採尿、これをただちに -20°C で凍結保存し実験に供した。この実験家兎にさらに、1.5%酢酸鉛—5%ブドウ糖液 5 mg (鉛量にして 20 mg) を3日おきに5回筋注した後失血死させ、その骨髓、肝、腎を実験に用いた。

(2) Pyrrole の検出

Pyrrole の検出には、Ehrlich 試薬 (2% *p*-Dimethylaminobenzaldehyde-6N $\cdot$ HCl 溶液) を用い、加熱法によった。これは、PBG 類似化合物で加熱によって本反応陽性を呈する物質が多数報告されているためである^{17,18)}。なお PBG の検出定性には、Watson-Schwartz 法¹⁹⁾および Watson の改良法²⁰⁾を用いた。

(3) 尿中 PBG および類似化合物の分離

Pyrrole 化合物の光による変化を避けるため、全操作を暗室内赤色光下で行なった。

試料尿 4 l を濾過、氷酢酸で pH 6.0~6.5 に補正し、Mauzerall and Granick 法²¹⁾に従い、試料尿を Dowex 2 カラム (Dowex 2-X8, 200~400 メッシュを 3N $\cdot$ 酢酸ソーダで処理、1.5 cm $\times$ 10 cm に充填) に通し、尿中 PBG および類似化合物を樹脂に吸着させた。この流出液は Ehrlich 反応陰性、かつ Porphyrin の蛍光を認めない。カラムを蒸留水 2 l で洗浄し、ついで 1N $\cdot$ 酢酸で脱着する。脱着液を 5 ml ずつ分画採取し、淡黄褐色の Ehrlich 反応強陽性分画を集め、これに少量の活性炭を加えて遠沈、上清を凍結乾燥して白色乾固物を得た (試料 U)。なお活性炭吸着物は Ehrlich 反応陰性、かつ Watson の改良法で PBG を認めない。

(4) 臓器ホモゲネート中 PBG および類似化合物の分離

鉛中毒家兎の骨髓、肝、腎のホモゲネートをつくり、Gibson らの ALA-D 活性測定法²²⁾を若干改変した方法

で ALA より PBG を生合成した。すなわち、新鮮臓器に等量の 0.15 M-KCl 液を加え、Potter-Elvehjem Homogenizer で水冷しつつ緩徐にホモゲナイズする。ホモゲネートをガーゼで濾過、ツンベルグ管に移し (総量 10~15 ml)、これに倍量の $1/15$ M-リン酸緩衝液 (pH 6.8) および還元グルタチオンを 0.003 M の割合で加え、真空中で 38°C 、30分静置する。その後側腕より 10 mg/ml ALA 水溶液 2 ml を注加、さらに1時間静置する。反応液を 4,000 rpm 30分間遠心し、上清を取り水で全量 50 ml に稀釈する。以下尿の場合と同様に Dowex 2 カラムを用い、PBG およびその類似化合物を分離し凍結乾燥する。骨髓より試料 B、肝より試料 L、腎より試料 K を得た。

(5) PBG の化学的縮合による Porphyrin の生成

PBG は化学的縮合により容易に Uro を生成する。筆者らは Cookson and Rimington の方法²³⁾を用い、上述の各 Pyrrole 試料を縮合し、生成した Porphyrin を検した。すなわち試料 U、B、L、K をそれぞれ 0.5 N $\cdot$ HCl 5~8 ml に溶かし、沸騰浴中で20分間加熱、放冷後赤褐色の反応液に飽和酢酸ソーダ液を加え pH 3.5 に調整、これに再溜酢酸エチル 80 ml を加えて強振し、Porphyrin を抽出する。酢酸エチル層を分離し、蒸留水 10 ml で2回水洗した後、2.5 N $\cdot$ HCl 3 ml で3~5回溶媒層より Porphyrin を抽出、これを減圧下で蒸発乾固する。なお最初に酢酸エチルで抽出されず、水層に止まった Porphyrin は、水層を濃塩酸で pH 1.5 にし、シクロヘキサノンで抽出、溶媒層に等量の石油エーテルを加えた後 1.5 N $\cdot$ HCl で Porphyrin を抽出、これを減圧下で蒸発乾固した。

(6) Porphyrin の濾紙クロマトグラフィー

Porphyrin の COOH 数の決定には 2,6-Lutidine 法²⁴⁾を用い、2,6-Lutidine—水 (5:2 v/v)—アモンニア飽和系で展開した。さらに Porphyrin を 5%硫酸メタノールでメチルエステル化し、Falk and Benson の Dioxane 法²⁵⁾および Chu et al. の二重展開法²⁶⁾を用いて I、III 型の分離を行なった。

濾紙は東洋濾紙 No. 50 を使用。Porphyrin の標準品にはジフテリアトキシノイドより分離した Copro III-tetramethylester、ヘミンより分離の Proto IX および Calbiochem 社製の Copro I-tetramethylester ならびに Uro I-octamethylester を用いた。

III. 実験結果

得られた Pyrrole 試料 U、B、L、K のそれぞれ少

Fig. 2. Paper chromatogram of the porphyrins obtained from the chemical condensation of pyrrole U, B, L and K using 2·6-lutidine-water (5:2 v/v)-NH₃ system.

U III: uroporphyrin III.

C III: coproporphyrin III.

P IX: protoporphyrin IX.

U, B, L, K: porphyrin obtained from the chemical condensation of pyrrole U, B, L, K respectively.

量を水に溶解, 溶液を稀塩酸で pH 3.5 とし, 精製エーテル 20 ml を加えて強振, エーテル層より 0.1N および 1.5N-HCl で Porphyrin を抽出し蛍光を検したが, Porphyrin の赤色蛍光はまったく見られなかった. すなわち, これらの Pyrrole 試料中に既存の Porphyrin の混入は認められない.

これらの Pyrrole 試料を, 濾紙上で *n*-Butanol-氷酢酸-水 (5:1:4 v/v) を用いて展開, Ehrlich 試薬で発色させると Rf 0.50~0.52 にのみ 1 個の赤色斑が得られた. この赤色物質の吸収スペクトルは, $\lambda_{\max}$ 554 m μ , Shoulder 525 m μ を示し, Mauzerall and Granick の PBG についての成績²¹⁾によく一致し, PBG の単一スポットと考えられる.

Pyrrole 試料 U, B, L, K の化学的縮合により生成された Porphyrin の濾紙クロマトグラムは Figs. 2, 3 に示す. 遊離 Porphyrin の Lutidine 法による濾紙クロマトグラムは Fig. 2 のごとく, 8-COOH である Uro のスポットのみ得られ, この 0.5N-HCl 中における最大吸収波長は 405.5 m μ であった. 4-COOH である Copro および 2-COOH である Proto 等のスポットは検出されなかった.

さらに, これらの Porphyrin をメチルエステル化し, Dioxane 法で濾紙クロマトグラフィーを行なうと, Fig. 3 のごとく 2 個のスポットに分かれる. これらは Uro

Fig. 3. Paper chromatogram of the porphyrin-methylesters obtained from the chemical condensation of pyrrole U, B, L and K using Falk and Benson method.

U I, U III: uroporphyrin I and III-octamethylester.

U I, 1-U III, 4: mixed sample of U I and U III (1:4).

U, B, L, K: porphyrin-methylester obtained from the chemical condensation of pyrrole U, B, L, K respectively.

1st development: kerosene-1% ethanolic chloroform (4:6 v/v).

2nd development: kerosene-dioxane (8:3 v/v).

Fig. 4. Absorption spectrum of uroporphyrin-methylester obtained from the chemical condensation of pyrrole U (in CHCl₃).

I および Uro III と考えられ, その量的関係は約 I 型 1:III 型 4 の割合であった.

この Uro-octamethylester を Arsenault らの方法²⁷⁾

Table 1. $\lambda_{\max}$ and $\lambda_{\min}$ of uroporphyrin-methylester obtained from the chemical condensation of pyrrole U.

in CHCl_3	$\lambda_{\max}$ (m μ)						$\lambda_{\min}$ (m μ)			
	Soret	IV	III	II	Ia	I				
Porphyrinester from pyrrole U	406	502	536	573	599	628	459	523	555	609
$E_{\max}/E_{502}$	14.2	1	0.58	0.42		0.24				
Uro I, III octamethylester*	406	502	536	572	598	627	458	522	554	608
$E_{\max}/E_{502}$ *	13.8	1	0.59	0.43		0.26				

*Ref. 28)

で脱炭酸し、生成物を再びメチルエステル化して、Churらの二重展開法で濾紙クロマトグラフィーを行なったところ、Copro Iおよび Copro IIIのスポットを得、その比は約1:4であった。

本実験で得られた Uro-octamethylester のクロロホルム中における吸収スペクトルを Fig. 4 に示す。その極大、極小波長ならびに 502 m μ における吸光度に対する各極大点の吸光度の比は、Table 1 のごとく標準 Uro-octamethylester の値²⁸⁾と きわめてよく一致した。

以上の結果より、Dowex 2 カラムで分離された Pyrrole 試料より化学的縮合により生成された Porphyrin は、すべて Uro で、その I, III型の比は約1:4である。

ここで筆者らが想定した 3-M-PBG は、その構造上、上記の実験条件で Dowex 2 に吸着されず流出する可能性が考えられる。この点を再検討するために以下の実験を行なった。

Pyrrole 試料の Dowex 2 カラム流出液を二分し、稀塩酸でそれぞれ pH 5.0, 3.0 にする。この酸性液をそれぞれ Dowex 50 カラム (H型, 1.5 cm $\times$ 10 cm) に通した後、カラムを十分に水洗し、0.5N, 1.0N, 3.0 N・酢酸ソーダ液各 100 ml で逐次脱着する。Dowex 50 カラムよりの流出液、水洗液、酢酸ソーダ脱着液はいずれも Ehrlich 反応陰性。ALA は0.5N酢酸ソーダ脱着液の 30~90 ml 分画に高濃度に検出される。各濃度の酢酸ソーダ脱着液をそれぞれ凍結乾燥し、Cookson らの方法²³⁾で縮合反応を行ない、前述のごとく Porphyrin の抽出、濃縮、濾紙クロマトグラフィーを行なったが、pH 5.0, 3.0 いずれの場合も Porphyrin の蛍光はまったく認められなかった。すなわち、生成された Pyrrole はすべて Dowex 2 に吸着されたと考えられる。

なお、Dowex 2 カラムの樹脂量が不十分なとき、Dowex 2 カラム流出液が Ehrlich 反応陽性を示すこと

がある。この場合、流出液を pH 3~4 に調製後、Dowex 50 カラムに通し、水洗後0.5N酢酸ソーダで脱着すると、ALA 分画の直前に Ehrlich 反応陽性部分が流出する。この Ehrlich 反応陽性分画を凍結乾燥し、化学的縮合を行なった後、前述の方法で生成 Porphyrin を検したが、結果は Uro のみであった。すなわち、この場合 Dowex 2 に吸着されなかった PBG が Dowex 50に吸着されていることを示し、PBG 以外の Pyrrole 化合物は存在していないものと考えられる。

IV. 考 察

鉛中毒では、著明な Copro 尿とともに ALA の尿中排泄増加が認められる。この Copro 尿の成因に関し、正、佐野ら¹⁰⁾は、鉛中毒ラットの骨髓ミトコンドリアで ALA-Synthetase の活性が上昇すること、DNA 合成の特異的な阻害剤であるマイトマイシンCを鉛と同時に投与すると、Copro, ALA, PBG の尿中排泄が認められないこと、さらに ALA-D の阻害剤である砒素、水銀の中毒では ALA の尿中排泄がきわめて少ないことなどを認め、これらの事実から、鉛中毒では ALA-Synthetase の活性上昇とこれに伴う ALA の過剰合成が起こり、Porphyrin 生成系に大量の ALA が流れることが Copro 尿出現の第一義的な原因であるとした。また鉛中毒時の骨髓細胞および末梢血中 ALA-D の阻害^{4~6)}も報告されており、これも本中毒における尿中 ALA 増加の一つの説明と考えられる。しかし鉛中毒においては、Copro-gen IIIの前段階物質で、かつこれよりはるかに尿中に排泄されやすい Uro-gen IIIの尿中排泄はきわめて少なく、また PBG の排泄も少ない^{3,14,16)}。ここで筆者らが想定したごとく、鉛の作用により PBG の酢酸側鎖が脱炭酸されてメチル基となった Pyrrole 化合物、すなわち 2-aminomethyl-3-methyl-4-carboxyethylpyrrole (3-M-PBG) が、1-amino-butan-2-one (β -ketobutyl-

amine) と ALA との縮合あるいは PBG の脱炭酸により生じたならば、この 3-M-PBG が体内で縮合し、Uro-gen を経ずに Copro-gen を生ずる可能性がある。筆者らは、もしこの異常代謝経路が鉛中毒に存在するならば、本中毒において Uro および PBG の尿中排泄が少ないにもかかわらず、特異的に Copro 尿が出現する理由を明らかにしようと考えた。この仮説を検討するために、鉛中毒家兎の骨髓、肝、腎ホモゲネートと ALA を孵置して得られた Pyrrole 化合物および鉛中毒家兎の尿中 Pyrrole 化合物の検討を行なった。

実験結果に示すごとく、これらの Pyrrole 化合物の濾紙クロマトグラムおよび Ehrlich 試薬反応物の吸収スペクトルは、PBG のそれによく一致する。またこれら Pyrrole 化合物の塩酸々性下における化学的縮合物は Uro のみであり、そのメチルエステルの分光学的性質は、標準 Uro-octamethylester の値²⁸⁾ときわめてよく一致した。

Cookson ら²³⁾は、ポルフィリア患者尿より抽出精製した PBG を 0.5 N-HCl 溶液中で縮合し、得られた Uro の異性体比をⅠ型^{1/8}、Ⅱ型^{1/8}、Ⅲ型^{1/2}、Ⅳ型^{1/4}と報告している。筆者らは、本実験でⅠ型：Ⅲ型が約1：4であることを認めたが、Ⅱ、Ⅳ型については標準試料が得られず確認しえなかった。

本実験において得られた Pyrrole 試料中には、既存の Porphyrin の混入は認められず、さらに Pyrrole 化合物の各抽出段階でそれぞれの分画につき Ehrlich 試薬で Pyrrole 化合物の検出を行ない、最終抽出物以外の分画はすべて Ehrlich 反応陰性であることを確認している。したがって本実験において、化学的縮合により Uro のみが得られたことは、鉛中毒において生ずる Pyrrole 化合物はあくまで PBG であることを示している。

以上の実験結果より、はじめに筆者らが想定した 3-M-PBG を生ずる異常代謝経路は、鉛中毒に存在しないことを明らかにした。したがって本中毒における Copro 尿は、体内における正常な Porphyrin 生合成過程に由来するもので、本中毒において過剰に生成された ALA が、ALA-D の鉛による部分阻害に打ち勝って Porphyrin 生成系に流れることが Copro 尿出現の第一義的な原因と考えられる。ここで鉛中毒で Uro-gen および PBG の尿中排泄が少ないのは、Urogen-decarboxylase PBG-deaminase、PBG-isomerase の Michaelis 恒数 Km が小さい²⁹⁾ことから基質の蓄積が少ないことによると考えられる。また ALA の増加は、ALA の過剰生成

および ALA-D の鉛による部分阻害によるためと、ALA-D の Km が高いこと²⁹⁾から、仮に ALA-D の阻害が強くなくとも基質が蓄積する傾向にあることを示すものと考えられる。

なお、Porphyrin の尿中排泄に対する肝および腎機能の関与についての具体的研究は乏しく、鉛中毒において肝、腎の Porphyrin 排泄機能に変化が生ずるか否かは今後の研究課題であろう。

さらに PBG の化学的縮合による Porphyrin 生成については、Pyrrole 核の α 側鎖が関与するとされており³⁰⁾、筆者らの想定した 3-M-PBG についても、その化学構造上当然この縮合反応が起こり Copro-gen を生ずるものと考えられる。しかし、最終的には 3-M-PBG の合成によって、この縮合反応を確認する必要がある。また、ALA と β -ketobutylamine との縮合反応については現在検討中である。

V. 要 約

1) 鉛中毒において、1-amino-butane-2-one (β -ketobutylamine) と ALA との縮合あるいは PBG の酢酸側鎖の脱炭酸により、2-aminomethyl-3-methyl-4-carboxyethyl-pyrrole (3-M-PBG) を生じ、この 3-M-PBG の縮合により Uro-gen を経ずに直接 Copro-gen を生ずる異常代謝経路が存在するか否かを検討した。

2) 鉛中毒家兎の骨髓、肝、腎ホモゲネートと ALA を孵置して生ずる Pyrrole 化合物および尿中に排泄される Pyrrole 化合物を、アニオン交換樹脂を用いて抽出した。

3) これらの Pyrrole 化合物を酸性下で化学的に縮合すると、Uro (Ⅰ型1：Ⅲ型4) のみが生成され、Copro および Proto は生成されない。すなわち、これらの Pyrrole 化合物は PBG であり、3-M-PBG は生成されない。

4) したがって、鉛中毒時に、体内で 3-M-PBG から Uro-gen を経ずに直接 Copro-gen が生成される異常代謝経路は認められず、尿中に排泄される Copro-gen は、あくまで正常な Porphyrin 生合成過程に由来したもので、その第一義的な原因は ALA の過剰合成にあると考えられる。

本研究要旨の一部は、第17回日本医学会総会衛生関係六分科会連合学会で発表した。

本研究にご援助をいただいた長崎大学医学部相沢竜教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Sano, S. : The effect of mitochondria on porphyrin and heme biosynthesis in red blood cells, *Acta haemat. Jap.*, 21 (Suppl. 2) : 337—350, 1958.
- 2) 佐野晴洋 : 好塩基斑点赤血球のミトコンドリアに関する研究, *細胞化学シンポジウム*, 8 : 191—221, 1958.
- 3) Heager-Aronsen, B. : Studies on urinary excretion of δ -aminolaevulinic acid and other haem precursors in lead workers and lead-intoxicated rabbits, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 12 : Suppl. 47, 1960.
- 4) 小池士郎 : 鉛中毒時における δ -aminolevulinic acid dehydrase の活性に関する研究, *国民衛生*, 28 : 612—616, 1959.
- 5) Lichtman, H. C. and Feldman, F. : *In vitro* pyrrole and porphyrin synthesis in lead poisoning and iron deficiency, *J. Clin. Invest.*, 42 : 830—839, 1963.
- 6) Nakao, K., Wada, O. and Yano, Y. : δ -Aminolevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes for the evaluation of lead poisoning, *Clin. Chim. Acta*, 19 : 319—325, 1968.
- 7) Vigliani, E. und Angeleri, C. : Über das im Plasma Blei-krank verorkommende Porphyrin, *Klin. Wschr.*, 15 : 700—701, 1936.
- 8) Rimington, C. : An enzymic theory of haematopoiesis, *Comp. rend. Lab. Carlsberg, ser. chim.*, 22 : 454—464, 1937.
- 9) Grinstein, M., Wikoff, H. M., Pimenta de Mello, R. and Watson, C. J. : Studies of porphyrin and hemoglobin metabolism, II. The biosynthesis of coproporphyrin III in experimental lead poisoning, *J. Biol. Chem.*, 182 : 723—726, 1950.
- 10) 正 和朗, 佐野晴洋 : 鉛中毒における δ -アミノレブリン酸合成酵素の誘導生成について, *産業医学*, 9 : 341, 1967.
- 11) Battle, A. M. del C., Benson, A. and Rimington C. : Purification and properties of coproporphyrinogenase, *Biochem. J.*, 97 : 731—740, 1965.
- 12) Holeček, V. : Excretion of urinary coproporphyrin in lead poisoning, *Brit. J. Industr. Med.*, 14 : 198—208, 1957.
- 13) Sano, S. and Rimington, C. : Excretion of various porphyrins and their corresponding porphyrinogens by rabbits after intravenous injection, *Biochem. J.*, 86 : 203—212, 1963.
- 14) 川端 元 : 鉛中毒家兎の Porphyrin 排泄に関する研究, *産業医学*, 10 : 21—39, 1968.
- 15) Miura, H. : The excretion of porphyrins in lead poisoning rabbits, *Proc. XVI International Congress on Industrial Health* : 535—536, Tokyo, 1969.
- 16) 田辺与市 : 鉛中毒における δ -aminolevulinic acid および porphobilinogen の代謝に関する実験的研究, I. 鉛中毒時の尿中および血中の δ -ALA および PBG の量について, *国民衛生*, 28 : 386—397, 1959.
- 17) Jackson, A. H. and MacDonald, S. F. : Synthesis of porphobilinogen, *Can. J. Chem.*, 35 : 715—722, 1957.
- 18) Arsenault, G. P. and MacDonald, S. F. : Pyrroles related to porphobilinogen, *Can. J. Chem.*, 39 : 2043—2055, 1961.
- 19) Watson, C. J. and Schwartz, S. : Simple test for urinary porphobilinogen, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 47 : 393—394, 1941.
- 20) Watson, C. J., Bossenmaier, I. and Cardinal, R. : Acute intermittent porphyria, Urinary porphobilinogen and other Ehrlich reactor in diagnosis, *J. A. M. A.*, 175 : 1087—1091, 1961.
- 21) Mauzerall, D. and Granick, S. : The occurrence and determination of δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine, *J. Biol. Chem.*, 219 : 435—446, 1956.
- 22) Gibson, K. D., Neuberger, A. and Scott, J. J. : The purification and properties of δ -aminolaevulinic acid dehydrase, *Biochem. J.*, 61 : 618—629, 1955.
- 23) Cookson, G. H. and Rimington, C. : Porphobilinogen, *Biochem. J.*, 57 : 476—484, 1954.
- 24) Falk, J. E. : Chromatography of porphyrins and metalloporphyrins, *J. Chromatog.*, 5 : 277—299, 1961.
- 25) Falk, J. E. and Benson, A. : Separation of uroporphyrin ester I and III by paper chromatography, *Biochem. J.*, 55 : 101—104, 1953.
- 26) Chu, T. C., Green, A. A. and Chu, E. J. : Paper chromatography of methyl esters of porphyrins, *J. Biol. Chem.*, 190 : 643—646, 1951.
- 27) Arsenault, G. P., Bullock, E. and MacDonald, S. F. : Pyrromethanes and porphyrins therefrom, *J. Am. Chem. Soc.*, 82 : 4384—4389, 1960.
- 28) Mauzerall, D. : The thermodynamic stability of porphyrinogens, *J. Am. Chem. Soc.*, 82 : 2601—2609, 1960.
- 29) Shemin, D. and Bogorad, L. : *Methods in Enzymology*, V : 883—895, Academic Press, New York, 1962.
- 30) Treibs, A. und Herrmann, E. : Über die Ehrlich Reaktion der Pyrrole und Indole, *Z. Physiol. Chem.*, 299 : 168—185, 1955.