医 薬 品

脂溶性ビタミンおよび関連物質

勝 井 五 一 郎

エーザイ株式会社 (東京都文京区小石川 4-6-10)

Pharmaceutical Preparations

On the Fat-soluble Vitamins and Related Compounds

Goichirō KATSUI

Eisai Co., Ltd. (4-6-10, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo)

油脂に関連する医薬品といえばその主体は脂溶性ビタミンにおかれることとなる。したがってここでは脂溶性ビタミンを中心として、その周辺の物質について記すこととする。

1 ビタミン A

A は古くは肝油として供給されてきた。最初はタラ肝油がその生産の王座を占めていたが、次第に高単位の A を含む魚種が求められ利用されるようになった。また、昭和 18 年ころから行ってきた著者の資源調査によって¹⁾、魚類の幽門垂に大量の A が存在することが明らかとなり、戦後肝臓とともに利用されるようになった。当時アメリカでは無税で輸入し、A の確保につとめていた関係もあって、戦後のしばらくは有力な輸出商品となっていた。しかし A の合成品が市場に出回るようになってから、A 油の生産は次第に減少し、現在、年間の A 消費量 80 兆単位に対し、国内生産は 20 兆単位にすぎない。またこれらの A の大部分は動物飼料に回され、医薬用として使用される量は少なくなっている。

現在医薬品として利用されている A の大部分は 100 万単位/g 以上の高純度のものであり、250 万単位/g 以上の酢酸レチノールや 150 万単位/g 以上のパルミチン酸レチノールが利用されることもしばしばであって、製剤の質的向上も著しい。日本薬局方においても、1961 年に公布された第 7 改正版では肝油、強肝油、ビタミン A 油、強ビタミン A 油、肝油カプセル、強肝油カプセル、ビタミン A 油カプセルが収載されていたが、1971 年公布の第 8 版では医薬品の生産状況を勘案して内容を修正した上、第 1 部にビタミン A 油、ビタミン A 油カプセルを残し、肝油、肝油カプセルを第 2 部に移し、新しく高単位 A として酢酸レチノールとパルミチン酸レチノールを追加した。

現在、工業化されている A の合成法はつぎの通りである。

Isler ら²⁾によって開発された方法で、 β -ionone の Darzens 反応によって得られる C_{14} -アルデヒドを中間体として A を合成する。

Humphlett ら^{3), 4)}は β -ionone に propargyl bromide を反応させて C_{16} 中間体とし、4, 4-dialkoxy-butanone とのグリニャール反応によって C_{20} に導いている。この際、得られる A アルデヒドは異性体の混合物であるが、all-*trans* A アルデヒドはヒドロキノンと結晶性の複合体を作るので容易に分割することができる。

Huisman ら⁵⁾は Cope 反応および diisobutylaluminum hydride を用いるニトリル $\rightarrow$ アルデヒドの還元法を利用して、中間体 C_{15} -アルデヒドおよび C_{18} -ケトンを経て A を合成している。

C_{15} -アルデヒドおよび C_{18} -ケトンを経て A を合成する方法がある⁶⁾。この方法は反応工程は長い⁷⁾が、同一反応を繰り返すことによって A を得ることができる利点がある。

松井ら⁷⁾は C_{15} -アルデヒドと β , β -dimethylacrylate の縮合で C_{20} としたが、この方法では高純度の all-*trans* A 酸を中間体として得られる特徴がある。

f) Pommer⁸⁾は vinyl β -ionol より得られる phosphorane と β -formyl-crotyl alcohol ester の Wittig 反応で A を合成したが、この方法は A 合成に一新紀元を画したものといえる。

なお、A 合成の出発原料である β -ionone は従来天然

香料から製せられていたが、最近では全合成が行なわれている。

医療の目的としては戦中、戦後のしばらくは栄養補給が大部分であった。今日でも日本人のA摂取量が所要量に及ばないとはいえ、A欠乏症状の発見が困難となっているので、皮膚や粘膜の角化の治療など純医療の目的に利用されることが多くなっている。

なお近年A酸がニキビなどの治療に有用であるといわれ、わが国でも開発研究が行なわれたが、局所への副作用が大きいことから研究は進展していない。

2 ビタミンD

かつては北陸、東北地方の風土病といわれるほどにクル病が多発し、クル病治療が小児科医の大きな課題となり、Dが盛んに使用され、その結果クル病性疾患が著減した。しかし治療の過程でDの過剰投与による障害がみられ、使用を手控える傾向がみられるにおよび、再びクル病性疾患が見いだされるようになってきた。また近時地下作業や夜間作業に就業する人々の職業病として、また大気汚染による紫外線不足に起因する公害病として骨障害がみられるようになり、再びDが注目されるようになった。

DにはD₂、D₃、D₄、D₅、D₆、D₇と多くの同族体があるが実用に供されているのはD₂とD₃である。

D₂はエルゴステリン、D₃はコレステリンを出発原料として得た7-デヒドロコレステリンを紫外線照射した後、未反応のステロイドを無水マレイン酸または無水シトラコン酸でジエン化合物として除き、Dを3,5-ジニトロ安息香酸エステルとして取り出し、加水分解してDを得るのが一般であるが、Inhoffenら⁹⁾はWittig反応の反復利用によってプロDを経ないで直接的なDの全合成に成功している。

Dに対する興味は現在のいわゆるDにあるのではなく、新しく発見された活性型Dについてである。

投与されたDはまず肝臓に取り込まれ^{10),11)}、ミトコンドリアの25-ヒドロキシラーゼによって25位のCが水酸化され25-hydroxycolecalciferol (25-HCC) となり¹²⁾ 25-HCCの一部はジン臓のミトコンドリアの1-ヒドロキシラーゼによって1,25-dihydroxycolecalciferol (1,25-DHCC) となり¹³⁾、この1,25-DHCCはただちに小腸粘膜細胞の核に集まり¹⁴⁾、Ca-binding proteinの合成に関与する^{15),16)}。また一部の25-HCCは体内で21,25-dihydroxycolecalciferolとなり骨組織に集まり骨吸収を起こさせるという¹⁷⁾。

以上の事実が明白となり、従来のDの作用機序に対する考えがまったく改められ、従来D不応性クル病と称していたものは、Dを活性化する酵素系がブロックされ、投与したDが活性型とならないために起きる現象ではな

いかと考えるに至っている。したがってD製剤として活性型Dの製剤の出現の可能性は充分ある。しかし単にクル病を対照としていたのでは応用範囲も狭く、医薬品としての採算性に乏しいので、臨床応用面の開拓が必要である。

3 ビタミンE

Eは抗不妊のビタミンとして1922年に発見された。Eには数多くの同族体のあることは古くから知られているが、従来の同族体の中には化学構造のまちがったものがあつたので近年改められた。現在、同族体として知られているものを大別するとtocol類とtocotrienol類である。そしてクロマン核のメチル基の数と位置によって16の同族体の存在が可能であるが、天然に存在することが知られているのは表-1に示す8種であり、一般には新通称名と呼ばれている。

Eは天然物中に広く分布しているので抽出利用されている。抽出原料としては製油の脱臭工程で生じる油サイを利用することが多い。ここに得るものは α 、 β 、 γ 、 δ -トコフェロールであり、そのほとんどは食品関係に利用されている。医薬品には合成のdl- α -トコフェロールおよびそのエステルが使用される。カイコのフンからクロロフィリンを製造する際副産物として得られるフィトールを利用して、わが国で工業生産を開始したのは、昭和30年ころであつて、当時の生産量は月20kg程度であつた¹⁸⁾。その後、合成イソフィトールを用いて量産化を計り、現在のわが国の生産量は350t/年に及んでいる。合成の骨子はトリメチルヒドロキノンと側鎖のフィトール相当物との縮合によるものであつて、これらの原料を

表-1 トコフェロール類の通称名

化 合 物	新 通 称 名	旧 通 称 名
5, 7, 8-Trimethyltolcol	α -Tocopherol	α -Tocopherol
5, 8-Dimethyltolcol	β -Tocopherol	β -Tocopherol
7, 8-Dimethyltolcol	γ -Tocopherol	γ -Tocopherol
8-Methyltolcol	δ -Tocopherol	δ -Tocopherol
5, 7, 8-Trimethyltoc-3	α -Tocotrienol	(ξ_1 , ξ_2 -Tocopherol)
5, 8-Dimethyltoc-3	β -Tocotrienol	(ϵ -Tocopherol)
7, 8-Dimethyltoco-3	γ -Tocotrienol	(ζ -Tocopherol)
8-Methyltolcol	δ -Tocotrienol	—

Tocol=2-Methyl-2-(4',8',12'-trimethyl tridecyl)-chroman-6-ol

Tocotrienol=2-Methyl-2-(4',8,12'-trimethyl trideca-3,7,11-trienyl) chroman-6-ol (Toc-3)

いかに安価に合成するかが工業生産のかぎである。

トコフェロールの作用機序については、いまだ不明なところが多いが、つぎのような作用が一般に知られている。

a) 生体抗酸化剤として

E 欠乏動物の体内には脂質の過酸化生成物が見いだされ、E が動物組織の脂質抗酸化剤ということがわかっている。E 欠乏によって不飽和脂質が酸化を受け、生体膜は不安定となり、多くの酵素は不活性化される。すなわち E は脂質の酸化を防止し、細胞あるいは細胞膜の機能を守っているとされている。

b) 酵素作用に直接関与する

不飽和脂肪の存在下で E によってチトクローム c の還元が起こり¹⁹⁾、E 欠乏ネズミの肝ミトコンドリアの実験で E はリンゴ酸からのオキサロ酢酸の生成を阻害することによってコハク酸の酸化を調整しているという説を出しており²⁰⁾、E が酵素作用に直接関与しているとされている。

c) 膜透過性

E 欠乏は生体膜の不飽和脂質の過酸化を引き起こし膜の透過性を高めることはよく知られており²¹⁾、A の過剰によって赤血球膜の透過性が高まり、膜が破壊するがこれを E が防止する。

そのほか DNA 合成の速度を調節し、あるいは微小循環機能を亢進するなど多くの作用が知られている。またプロスタグランジンの生合成においても E が関与しているといわれている。

なお不飽和脂肪酸との関連においての栄養学的研究が多く、摂取する高度不飽和脂肪酸 1 g 当り *d*- α -トコフェロール 0.8 mg が必要であるといわれている^{22), 23)}。

従来は医薬品として *dl*- α -トコフェロールおよびその酢酸エステルが使用されていたが、近年に至って *dl*- α -tocopheryl succinate-Ca(1965) および *dl*- α -tocopheryl nicotinate(1967) も利用されるようになり、1971 年公布の日本薬局方第 8 版にはトコフェロールとその酢酸エステルのほかサクシネート Ca 塩も収載されるに至った。その医薬品としての応用は妊娠機能障害、流早産、末梢血行障害、凍ソウ(瘡)、血セン性静脈炎、更年期障害、月経困難症などである。

4 必 須 脂 肪 酸

必須脂肪酸の必要性の知られたのは 1929 年である。これが欠乏すると成長を停止し、脱毛が起こり、不妊となることが報告されている。従来必須脂肪酸は細胞の構成物質として不可欠の因子であるとのみ考えられていたが、van Dorp²⁴⁾ や Bergström²⁵⁾ によってアラキドン酸、あるいは、その前駆物質からプロスタグランジン (PRG) が合成されることが明らかにされ、PRG の母体

としての役割をも持っている重要な因子であることがわかった。

近年わが国民の食生活が著しく向上し、その内容も欧米化して動物性食品の摂取が多くなり、脂肪は植物性から動物性へと移行の傾向にある。摂取脂肪の絶対量はなお多くはないが、飽和脂肪酸の摂取の多くなったためか高血圧患者の数が増加しており、脱コレステリン剤の必要性が高まっている。また、一方必ず脂肪酸を含む高度不飽和脂肪酸の過剰摂取の障害も明らかとなり、これを防止するためにはトコフェロールが必要であることも明白となっている。そのため近年医薬用としてリノール酸にトコフェロールを配合した動脈硬化症、脂肪肝、高コレステリン血症、脂漏性湿疹治療用のものが発売されている。

5 プロスタグランジン

Goldblatt と von Euler が 1933~1934 年にヒトの精液やウシの精ノウ腺に血圧を降下させ、平滑筋を収縮または弛緩させる、脂溶性でかつ酸性の物質のあることを報告し、Euler はこの物質が Prostata (前立腺) に多いことからプロスタグランジン: prostaglandin (PRG) と命名した。その後 Bergström はその構造を決定し、以来薬理学者、生理学者、生化学者らによって多方面から研究が行われてきた。

PRG には多くの類縁体があるが、最初に Bergström がヒツジの精ノウ腺から二つの類縁体を結晶として取り出したのは PGE₁ と PGF_{1 α} である²⁶⁾。これらの類縁体の構造の母体をなすものは prostanoic acid (1) である。C₂₀ のモノカルボン酸で、五員環を持ち、これにいくつかのケト、OH、二重結合を持っているが、現在知られている類縁体は PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGF_{1 α} , PGF_{2 α} , PGF_{3 α} , PGA₁, PGA₂, PGB₁, PGB₂ などである。

PRG は prostanoic acid を母体とする脂溶性の、一種の臓器ホルモンであって、アラキドン酸またはその前駆物質から合成され²⁷⁾、各種の臓器に広く分布し、とくにヒトの精液には量、種類ともに多い^{28)~30)}。

哺乳動物の腸、たとえばウサギの十二指腸や空腸などを収縮し血圧を著明に下降させる作用を持っている³¹⁾。また脂肪酸代謝の調節をし³²⁾、膜透過性にも重要な影響を与え、生殖にもなんらかの重要な意義があるのではないかと考えられている。

なおこの物質は必須脂肪酸を生合成の母体としているので、酸化を受けやすい性質があり、この点で E の抗酸化性が大きく関与しているものと考えられる。

この物質は今のところ医薬品として販売されてはいないが、上述のような諸作用を持っているところから開発研究がすすめられており、近い将来医薬品として登場してくるものと思われる。

6 ビタミン K

Dam や Almquist (1935) によって血液凝固物質として K の存在が認められ、Doisy ら (1939) によって天然から K_1 および K_2 が分離された。これらの物質の基本骨核は 2-メチル-1,4-ナフトキノンであることがその後の研究で明らかにされ、 K_1 , K_2 , K_3 , K_4 , K_5 などが合成された。

しかし医薬品としての最初の応用は K_1 または K_2 であったが、2-メチル-1,4-ナフトキノンが強い血液凝固作用を持ち、しかも合成が容易であるので、近年まで K_3 の名の下に利用され、第7改正日本薬局方にも収載されていた。ところが最近に至って K_3 の注射によって溶血性黄ダン、過ビリルビン血症、核黄ダンを起こすことがわかって、1962 年来再び K_1 が使用されるようになり、1971 年公布の第8改正日本薬局方には K_3 が廃され、 K_1 (フィトナジオン) が収載された。

K_1 は Doisy ら (1939) によってアルファルファから分離されたが、3 位側鎖のイソプレノイド単位の数によって多くの同族体が存在する。アルファルファから分離した K_1 および現在医薬品として利用しているものは共に $K_{1(20)}$ である。

Doisy は phytolbromide と menadiol の Na 塩とを縮合して、Almquist らは phytolbromide と menadione とを縮合して K_1 を合成し、その他の方法でも合成したが、いずれも収率が低く、副生成物として phytadiene と 2-methyl-2-phytyl-2, 3-dihydro-1, 4-naphthoquinone を生じ精製が困難であった。その後 Isler³³⁾ は phytol またはその誘導体と menadiol とを縮合した後、酸化して高収率で $K_{1(20)}$ を合成した。また Hirschmann ら³⁴⁾ は menadiol-1-monoacetate を用い phytol を縮合して 2-methyl-3-phytyl-1, 4-naphthohydroquinone の monoacetate を得、これを 2-methyl-3-phytyl-1, 4-naphthohydroquinone としてから酸化して $K_{1(20)}$ を得た (図-1)。この方法では副生物を生じることなく収率は非常に高い。この方法は Lindler らによって工業的生産法として改められ、現在 K_1 の合成法のもととなっている。

合成に当たって、天然 phytol とラセミ型の合成 iso-

phytol を原料として $K_{1(20)}$ を合成して、その性質を調べたが旋光度の差を除いては生物学的活性には有意の差はなかった³³⁾。

生理作用は血液凝固に必要なプロトロンビンなどの肝細胞内における合成に大きな役割をはたす点にあり、臨床低プロトロンビン血症、新生児出血、胎児赤芽球症の治療、手術時の出血の予防、治療ならびに各種炎症、出血の治療に用いられ、また副ジン皮質ホルモンの作用の増強などにも用いられ、市場には非常に多数の製剤が出ている。

なお最近血液凝固作用が $K_{1(20)}$ よりも強いといわれる $K_{2(20)}$ の開発研究が行なわれ近く市販されようとしている。

K_2 は Doisy ら (1939) によって腐敗魚粉から分離されたもので、3 位側鎖の C 数によって数多くの同族体があり、Doisy らの発見したものは $K_{2(35)}$ であり、近く市販されようとしているものは $K_{2(20)}$ である。

$K_{2(20)}$ の合成は核として menadiol monoacetate を用い、側鎖としては all-*trans* farnesylacetone を出発原料として all-*trans* geranylinalool を合成し、両者を BF_3 の存在下に縮合して 2-methyl-3-tetraprenyl-1, 4-naphthohydroquinone の monoacetate とし、acetyl 基をはずした後、酸化して $K_{2(20)}$ とする。この場合 *cis*, *trans* 混合物を得るが、これはアセトンに溶かし $-20^\circ C$ に冷却して all-*trans* 体を結晶として分離できる。

7 ユビキノ

ユビキノ (UQ) は Moor ら (1940) がネズミの肝脂質に 272 m μ に吸収極大を持つ物質を見いだしたのが端緒となって発見された補酵素であり (2) のような構造式を持ち、自然界に広く分布している。

一般に生物界に見いだされるのは UQ₆ 以上の長鎖の化合物であり、ヒト、ウマ、ブタなどの心、筋肉では UQ₁₀ を含み、ネズミ肝では UQ₉、微生物ではこのほかに UQ₈, UQ₇, UQ₆ などが存在する。

UQ は電子伝達系の酵素還元成分であり、還元型のは強い抗酸化力を持っている。

UQ₇ は酵母から抽出するなど、天然物からの抽出もあるが、一般には合成されている。

UQ 類は 2,3-dimethoxy-5-methylbenzoquinone とイソプレノイド構造を持つアルコールとを縮合してつくる。ベンゾキノンは出発原料としてワニリン、トリメチル没食

図-1 $K_{1(20)}$ の合成

子酸などがあり、つぎのようにして合成する。

a) ワニリンを原料とする方法

ワニリンを原料として図-2 のような方法でベンゾキノン核を合成する^{35), 36)}。

b) トリメチル没食子酸を原料とする方法

Baker(1941) は没食子酸を原料として A 法でベンゾキノン核を合成したが、その後 Goel ら³⁷⁾ は B 法によって収率よく合成した (図-3)。

c) また芳香族アミン誘導体を用いて合成する方法もある³⁸⁾。

またイソプレノイド側鎖はつぎの方法で合成する。

a) アセチレンとジケテンの組合せによる方法

b) アセチレンとアセト酢酸エチレンの組合せによる方法

図-2 ワニリンを原料とするベンゾキノン核の合成

UQ₉ と UQ₁₀ の側鎖の原料となる solanesol はタバコ葉に多く含まれているので、有機溶媒で抽出し精製して得る^{39), 40)}。

以上のようにして得た核を還元して 2, 3-dimethoxy-5-methyl-benzohydroquinone とし、あるいは 4-monoacetate とし、これにイソプレノイド側鎖を反応させた後、酸化して UQ を得る。UQ₁₀ の場合は solanesol に三臭化リンを反応させて solanesol bromide とし、これに ethylacetoacetate を作用させて C₄₈-ketone とし、塩化ビニルのグリニャール試薬を反応させて isodecaprenol を得、これに benzohydroquinone 体の monoacetate を反応させた後酸化して目的物を得る。

筋ジストロフィー、糖尿病患者のケトン血症、高脂血症、歯ソウ膿漏に効あり、男性の不妊症にも効果が期待されている。

現在医薬品として利用されていないが、以上のような効果を期待して UQ₇, UQ₉, UQ₁₀ などの製品化が計られているので、近々の内に市場に出るものと期待される。

(昭和 47 年 4 月 20 日受理)

文 献

- 1) 勝井, ビタミン, **15**, 1 (1958)
- 2) O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1911 (1947);

- 32, 489 (1949)
- 3) W.J. Humphlett et al., *U.S.* 2,676,996 (1954)
- 4) C.H. Beutton et al., *U.S.* 2,683,746 (1954)
- 5) H.O. Huisman et al., *Rec. trav. Chim.*, **71**, 899 (1952); **80**, 891 (1961)
- 6) Alimentation Equilibree, *Fr.* 1,243,824 (1960)
- 7) 松井ら, *J. Vitaminol.*, **4**, 178 (1958)
- 8) H. Pommer, *Angew. Chem.*, **72**, 811 (1960)
- 9) H.H. Inhoffen et al., *Chem. Ber.*, **90**, 664, 1283 (1957); **91**, 781, 2309, 2626 (1958); **92**, 1564, 1772 (1959); *J. Chem. Soc.*, 385 (1959)
- 10) G. Ponchon, H.F. Deluca, *J. Clin. Invest.*, **48**, 1273 (1969)
- 11) G. Ponchon et al., *J. Clin. Invest.*, **48**, 2032 (1969)

- 12) M. Horsting, H.F. DeLuca, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **36**, 251 (1969)
- 13) D.R. Fraser, E. Kodicek, *Nature*, **228**, 764 (1970)
- 14) R.J. Cousins *et al.*, *Biochemistry*, **9**, 1453 (1970)
- 15) R.H. Wasserman, A.N. Taylor, *J. Biol. Chem.*, **243**, 3978 (1968)
- 16) R.H. Wasserman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **243**, 3987 (1968)
- 17) T. Suda *et al.*, *Biochemistry*, **9**, 2917 (1970)
- 18) 勝井, ビタミン, **12**, 538 (1957)
- 19) T.C. Detwiler, A. Nason, *Biochemistry*, **5**, 3936 (1966)
- 20) L.M. Corwin, *J. Biol. Chem.*, **240**, 34 (1965)
- 21) A.L. Tappel "Vitamins and Hormones" (R.S. Harris, I.G. Wool), **20**, p. 493 (1962), Academic Press, New York and London
- 22) M.K. Horwitt *et al.*, *Amer. J. Clin. Nutr.*, **4**, 408 (1956)
- 23) M.K. Horwitt, *Amer. J. Clin. Nutr.*, **8**, 451 (1960); *Borden's Rev. Nutr. Res.*, **22**, 1 (1961)
- 24) D.A. van Dorp *et al.*, *Nature*, **203**, 839 (1964)
- 25) S. Bergström *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **239**, PC 4006 (1964)
- 26) S. Bergström, J. Sijövall, *Acta Chem. Scand.*, **14**, 1693, 1701, 1706 (1960)
- 27) B. Samuelsson *et al.* "Prostaglandins" (S. Bergström, B. Samuelsson) p. 31, 45, 51 (1967), Almquist & Wiksell, Stockholm
- 28) E. Ånggård, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.*, **239**, 4097 (1964); **240**, 1932 (1965); *Biochemistry*, **4**, 1864 (1965); *Arkiv Kemi.*, **25**, 293 (1966)
- 29) B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.*, **239**, 4091 (1964)
- 30) E. Hansson, B. Samuelsson, *Biochim. Biophys. Acta*, **106**, 379 (1965)
- 31) S. Bergström *et al.*, *Acta Physiol. Scand.*, **45**, 133, 145 (1959)
- 32) D. Steinberg, M. Vaughan "Prostaglandins" (S. Bergström, B. Samuelsson) p. 109 (1967). Almquist & Wiksell, Stockholm
- 33) O. Isler, K. Doebel, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 225 (1954)
- 34) R. Hirschmann *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 4592 (1954)
- 35) 清水ら, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 404 (1963); 特許公告 No. 10118 昭和 39 年 6 月 10 日
- 36) 清水ら, 特許公告 No. 23397 昭和 39 年 10 月 20 日
- 37) R.N. Goel, *Brit.* 889,704 (1963)
- 38) 松井ら, 特許公告 No. 17322, 17323 昭和 38 年 9 月 6 日; No. 21369 昭和 38 年 10 月 14 日; No. 22574 昭和 38 年 10 月 24 日
- 39) R.L. Rowland *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 4680 (1956)
- 40) J. Stevenson *et al.*, *Biochem. J.*, **88**, 52 (1963)