血中に投与したマルトースの代謝

郡 英明*, 武藤泰敏**, 細谷憲政**

* (株)大塚製薬工場技術部 ** 東京大学医学部保健栄養学教室

Metabolism of Circulating Maltose in Guinea Pig

Hideaki Kohri, * Yasutoshi Muto, ** Norimasa Hosoya**

* Technical Department, Otsuka Pharmaceutical Factory, Muya, Naruto, Tokushima

** Nutritional Laboratory, School of Health Science, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo

J. Jap. Soc. Food and Nutr., 25 (8), 641~646 (1972)

The metabolism of circulating maltose or glucose was studied in guinea pigs.

On the observation of excretion of radioactivity following intravenous administration of maltose- $U-^{14}C$, 41% of the radioactivity was expired as respiratory $^{14}CO_2$ for 5 hours and 52% for 12 hours, and only 4% was excreted in the urine. The percentage of maltose oxidized to CO_2 and excreted in the urine were similar to those of glucose.

On the observation of disappearance rate of maltose- $U-^{14}C$ intravenously administered, biological half life of maltose- $U-^{14}C$ was 26 minutes and was similar to that of glucose- $U-^{14}C$. No change of plasma glucose levels was observed and no maltase activity was detected in plasma, although glucose- $U-^{14}C$ originated from maltose- $U-^{14}C$ appeared in plasma and its increasing tendency in concentration was observed until 30 minutes after administration.

On the observation of tissue distribution of radioactivity following intravenous administration of maltose- $U-^{14}C$, distribution of radioactivity in the administration of maltose- $U-^{14}C$ were not similar to that in the administration of glucose- $U-^{14}C$.

From these results, it is suggested that intravenously administered maltose is gradually converted to glucose and then metabolized to tissue constituents (ca. 50%) or to respiratory CO_2 (ca. 50%).

Similar results were reported in rabbits and in human subjects.

Hence, parenteral administration of maltose would be of clinical value.

(Received July 20, 1972)

Weser ら¹⁾, Young ら²⁾は静脈内に投与したマルトースが白ネズミとヒトにおいてブドウ糖の場合と同様にエネルギー源として利用されることを報告している。この場合、ヒトにおいては尿中への排泄は少なく、また血糖値の上昇もみられないという。

二糖類であるマルトースを血管内に投与した場合には、マルトースはどのように細胞膜を通過して代謝されるのであろうか。二糖類の細胞膜透過に関する詳細な知見は見当たらないが、小腸においてはマルトースはブドウ糖に分解されて吸収される。また、ブドウ糖を血管内に投与するとインシュリンの分泌を促進するが、マルトースを投与した場合にはインシュリン分泌の促進は観察されないという³⁾。

そこで、マルトースを補液として利用できるかどうかを検討するため、マルトース- $U-^{14}C$ をモルモットに投与した場合の血中よりの消失速度ならびに代謝様相について観察し、ブドウ糖の場合と比較検討した。

実験方法

1. 試料

ブドウ糖は無水ブドウ糖 (試薬特級, 和光純薬 K.K. 製), マルトースは林原 K.K. 製 (純度 99% 以上⁴⁾), ただし、ブドウ糖 0.04%, マルトトリオース 0.7% を含む) のものを用いた。ブドウ糖は 5%, マルトースは 10% の等張水溶液を調製した。マルトース- $U-^{14}C$ は ICN, Tracer Lab. 社製 (Specific activity: 362 mCi/

m mole) またブドウ糖-U-¹⁴C は第一化学 K. K. 製 (Specific activity: 180 mCi/m mole) を使用した。

2. 実験動物

体重 300 g 前後の Hartley 系雄モルモット 6~7 匹を 1 群とし、餌ならびに水は自由に摂取させたが、糖質を投与する場合には、6 時間前より水のみを与えた。

3. 投与実験

マルトース-U-¹⁴C, ないしはブドウ糖-U-¹⁴C を 0.1 mg/kg (25 μCi/kg), あるいは 0.5 g/kg (25 μCi/kg) をそれぞれモルモットの陰茎静脈より投与した。代謝ケージ (容量 1,230 cm³, 通気速度 150 ml/min) に入れ、経時的に呼気および尿をそれぞれ採取した。またエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血をおこない、さらに肝臓、腎臓、脳を取りだして、放射能の分布を観察した。

4. 放射能測定

血漿は Somogyi の方法⁵⁾ で除タンパクした後、フェニールヒドラジン試薬を用いてマルトースあるいはブドウ糖のオサゾンを生じ⁶⁾ (回収率 95%), 放射能測定は日本無線医理学研究所 K. K. 製, TDC-2 型ガスフローカウンターを用いて行なった (測定効率 48%)。

さらにマルトースを投与した場合には、マルトースおよびマルトース由来のブドウ糖を分離測定するため、活性炭を用いるカラムクロマトグラフィーを行なった⁷⁾。3 倍希釈の除たん白濾液 0.2 ml をカラムに重層し (10×30 mm), 水 45 ml を用いてブドウ糖を溶出し、さらに 20% エタノール水溶液 30 ml を用いてマルトースを溶出した。溶出液 1.0 ml を取り、ジオキサン系シンチレーター (ナフタリン 110 g, PPO 10 g および POPOP 0.25 g をジオキサンに溶かして 1 l にしたもの) 5.0 ml を加え、Packard 社製, 3380 型液体シンチレーションスペクトロメーターを用いて放射能を測定した。

血中に投与された放射性ブドウ糖ならびにマルトースの生物学的半減期 (biological half life: BHL) は次式を用いて求めた。

$$kt = \ln \frac{n_0}{n_t} = 2.303 \log \frac{n_0}{n_t}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{2.303 \log 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

k : 速度定数

n_0 : 時刻 $t=0$ における放射能

n_t : t 時間後の放射能

臓器組織の放射能を測定する場合には、組織を Soluene-100 (Packard 社製) を用いて可溶化した。肝臓ならびに腎臓は摘出後、生理的食塩水 15 ml を用いて血液を除去した。濾紙にて水分を取り除いた後、生理的食塩水を用いて 10% ホモジネートを調製した。ホモジネート 0.1 ml に Soluene-100, 1.0 ml を加え、40°C の水浴中に 1 夜温置して溶解した。血漿ならびに尿についても同

様にその 0.1 ml に Soluene-100, 0.1 ml を加えて溶解した。トルエン系シンチレーター (PPO 5 g および POPOP 0.1 g をトルエンに溶かして 1 l にしたもの) 10 ml を加え、同様に液体シンチレーションスペクトロメーターを用いて放射能を測定した (測定効率 55~60%)。

呼気に排泄させる炭酸ガスの放射能は、炭酸ガスをモノエタノールアミンに捕集し、その 0.2 ml にジオキサン系シンチレーター 10 ml とメチルセロソルブを 2 ml 加えて、同時に液体シンチレーションスペクトロメーターを用いて測定した (測定効率 75~80%)。

5. 糖の定量

ブドウ糖の測定は glucose oxidase を用いる Dahlqvist の方法⁸⁾に従った。マルトースは生化学工業 K. K. 製の α-glucosidase を用いてブドウ糖に分解した後同様に測定した⁹⁾。

実験結果

1. マルトース-U-¹⁴C の血中からの消失

血管内に投与したマルトースならびにブドウ糖の血中からの消失速度を比較してみた。

投与量 0.1 mg/kg の場合には、投与したマルトースの血中放射能濃度の減少はブドウ糖を投与した場合にくらべてゆるやかであった (Fig. 1)。血中放射能濃度の BHL は、マルトース 84 分、ブドウ糖 32 分であった。

さらに、マルトースならびにブドウ糖を 0.5 g/kg を投与した場合には、それらを 0.1 mg/kg に投与した場

Fig. 1. Time course of intravenously administered maltose-U-¹⁴C and glucose-U-¹⁴C in guinea pig.

Maltose-U-¹⁴C (Sp. act. 326 mCi/m mole) and glucose-U-¹⁴C (Sp. act. 180 mCi/m mole) were intravenously administered at dose of 0.1 mg/kg body weight, respectively. Values are the means of 7 determinations.

—•—: maltose-U-¹⁴C, ○—○: glucose-U-¹⁴C.

Fig. 2. Time course of intravenously administered maltose-U- ^{14}C and glucose-U- ^{14}C in guinea pig.

Maltose-U- ^{14}C and glucose-U- ^{14}C were intravenously administered at dose of 0.5 g/kg body weight, respectively. Values are the means of 7 determinations.

●—● : maltose-U- ^{14}C , ○—○ : glucose-U- ^{14}C .

合と同様に、マルトースの血中放射能濃度の減少はブドウ糖のそれにくらべてゆるやかであった (Fig. 2)。それぞれの BHL はマルトース 76 分、ブドウ糖 32 分であった。それゆえ、マルトースならびにブドウ糖を日常用いる補液量に投与しても、これらの消失速度には影響を及ぼさなかった。

しかしながら、血中に投与したマルトースの BHL はブドウ糖のその約 2 倍半であったことは、マルトースが二糖類であるために代謝されにくいいためか、あるいはマルトースがブドウ糖に分解された後に代謝されるためと考えられる。そこで、マルトースを投与した場合についてマルトースの消失とマルトースに由来してくるブドウ糖の出現を経時的に観察してみた。

0.1 mg/kg にマルトースを投与した場合には、マルトースそれ自身の BHL はブドウ糖のそれとほとんど同じレベル (25 分) であった (Fig. 3)。

一方、0.5 g/kg にマルトースを投与した場合にもマルトースそれ自身の BHL はブドウ糖の場合と差はなく、また 0.1 mg/kg に投与した場合と同レベル (26 分) であった (Fig. 4)。

0.1 mg/kg ならびに 0.5 g/kg にマルトースを投与した場合には、いずれの場合もマルトース由来のブドウ糖の出現をみた。すなわち、マルトース投与後 30 分でピークに達し、それ以後は徐々に減少する傾向が認められた。それゆえ、血管内に投与されたマルトースはブドウ糖に転換された後に利用されるもののようである。

Fig. 3. Time course of changes of administered maltose and glucose derived from maltose in guinea pig plasma.

Maltose-U- ^{14}C was intravenously administered at dose of 0.1 mg/kg body weight. Each fraction is equivalent to 0.067 ml of plasma, applied onto the charcoal column. Values are the means of 7 determinations.

●—● : maltose,

○—○ : glucose derived from maltose.

Fig. 4. Time course of changes of administered maltose and glucose derived from maltose in guinea pig plasma.

Maltose-U- ^{14}C was intravenously administered at dose of 0.5 g/kg body weight. Each fraction is equivalent to 0.067 ml of plasma, applied onto the charcoal column. Values are the means of 7 determinations.

●—● : maltose,

○—○ : glucose derived from maltose.

2. マルトース-U-¹⁴C を血中に投与した場合の臓器内分布

マルトースならびにブドウ糖 0.5 g/kg を投与した場合の臓器内分布を観察してみた。この場合、体内代謝の中心臓器と考えられる肝臓、排泄臓器と考えられる腎臓ならびにブドウ糖を直接のエネルギー源として利用している脳について、総放射能の分布を経時的に測定してみた。

ブドウ糖-U-¹⁴C を投与した場合には、投与5分後にその約11%が肝臓に見いだされるが、この肝臓の放射能は時間の経過とともに低下し、2時間後には5分後のその約1/5に低下する (Table 1)。腎臓においては投与5分後にその約2%が見いだされるが、時間の経過とともに低下し、2時間後には5分後のその約1/4に低下する。さらに脳においては投与5分後にその約3%が見いだされるが、時間とともに低下し、2時間後には5分後の約1/2に低下した (Table 1)。

一方、マルトース-U-¹⁴C を投与した場合には、投与5分後にその約18%が肝臓に見いだされたが、この肝臓の放射能は30分後にはブドウ糖投与の場合と同レベルに見いだされ、それ以降はブドウ糖と同様な経時変化を示した (Table 2)。腎臓においてはマルトース投与

Table 1. Distribution of radioactivities in the tissues after an intravenous administration of maltose-U-¹⁴C.

(6 determinations)

Organs	5	30	60	120 min
Liver	18.30 ±1.53	7.29 ±0.45	3.67 ±0.27	2.95 ±0.21
Kidney	0.16 ±0.02	0.42 ±0.03	0.49 ±0.03	0.75 ±0.03
Brain	0.30 ±0.02	0.94 ±0.04	1.12 ±0.06	1.21 ±0.06

Values are expressed as percentage of doses (means ± SE).

Table 2. Distribution of radioactivities in the tissues after an intravenous administration of glucose-U-¹⁴C.

(6 determinations)

Organs	5	30	60	120 min
Liver	10.99 ±0.97	7.76 ±0.35	3.29 ±0.26	2.01 ±0.13
Kidney	1.96 ±0.18	1.65 ±0.11	0.86 ±0.04	0.58 ±0.02
Brain	2.75 ±0.21	2.22 ±0.24	1.72 ±0.07	1.21 ±0.05

Values are expressed as percentage of doses (means ± SE).

5分後にはわずか0.2%程度の放射能しか見いだされなかったが、時間の経過とともに増大し、2時間後には5分後のその約4倍になった。さらに脳においては、投与5分後には0.3%しか見いだされなかったが、時間の経過とともに増大した。しかしながら、投与2時間後に脳に見いだされる放射能はブドウ糖投与の場合と同レベルであった (Table 2)。

このようにマルトースを投与した場合の肝臓に見いだされる総放射能の経時変化はブドウ糖を投与した場合のそれとはほぼ同じような様相を示した。一方、腎臓ならびに脳内の総放射能の経時変化はマルトースを投与した場合、特異なパターンを示した。

3. マルトース-U-¹⁴C を投与した場合の呼吸ならびに尿中の放射能

次に呼吸ならびに尿中に見いだされるマルトース由来の放射能を経時的に観察してみた。

マルトース 0.5 g/kg を血管内に投与した場合には、呼吸中への ¹⁴CO₂ の排泄は投与1時間後から増大するが、5時間後には41%に達し、それ以降は徐々に増大して12時間後には52%に達した (Fig. 5)。一方、ブドウ糖 0.5 g/kg を投与した場合には、呼吸中への ¹⁴CO₂ の排泄は時間の経過とともに増大し、12時間後には40%であった (Fig. 5)。それゆえ、マルトースの体内における酸化はきわめて良く、ブドウ糖のそれに匹敵するものであった。

マルトース 0.5 g/kg を血管内に投与した場合の尿中への総放射能の排泄を観察してみると、時間の経過とともに増大し、4時間後には投与量の約4%に達し、さらにこの排泄は12時間後でも同レベルであった (Fig. 6)。それゆえ、尿中への総放射能の排泄は比較的少なく、ほ

Fig. 5. Radioactivities expired in respiratory carbon dioxide.

Maltose-U-¹⁴C and glucose-U-¹⁴C were intravenously administered at dose of 0.5 g/kg body weight, respectively. Values are expressed as percentage of doses in guinea pig plasma. (means of 7 determinations).

—•— : maltose, —○— : glucose

Fig. 6. Radioactivities excreted in urine.

Maltose- $U-^{14}C$ and glucose- $U-^{14}C$ were intravenously administered at dose of 0.5 g/kg body weight, respectively. Values are expressed as percentage of doses in guinea pig plasma. (means of 7 determinations).

—○— : maltose, —○— : glucose

とんど投与後4時間以内に観察された。

一方、ブドウ糖 0.5 g/kg を血管内に投与した場合の尿中への総放射能の排泄は、時間の経過とともに増大し、4時間後には投与量の約6%に達するが、それ以降はほとんど同じレベルであった(Fig. 6)。すなわち、ブドウ糖の場合も尿中への総放射能の排泄は4時間以内に観察された。

考 察

二糖類であるマルトースを血管内投与した場合の血中からの消失速度、ならびに代謝様相について、ブドウ糖の場合と比較検討してみた。

0.1 mg/kg という微量のマルトース- $U-^{14}C$ を投与した場合および 0.5 g/kg という日常用いる補液量のマルトース- $U-^{14}C$ を投与したいずれの場合においても血中放射能の生物学的半減期 (biological half life: BHL) には差は認められなかった。またマルトースそのもののBHLとブドウ糖のそれとの間にも差は認められなかった。

マルトースが体内で利用される場合、マルトースが直接細胞膜を透過して代謝されるのか、あるいはブドウ糖に転換された後代謝されるのかの二つの過程が考えられる。前者についての可能性も否定はできないが、これを証明することは現在容易ではなく、ここでは後者についてのみ考察を加える。

マルトースを血管内に投与した場合、時間の経過とともにマルトース由来のブドウ糖が血漿中出现し、投与後30分でピークに達し、それ以降は徐々に減少していく傾向が認められた。またマルトースを血管内に投与した場合の肝臓、とくに腎臓ならびに脳における総放射能の経時的な分布はブドウ糖の場合とは異なり、マルトースがブドウ糖に転換された後、臓器組織において利用さ

れる様相を示していた。

マルトースをブドウ糖に転換する酵素は一般にマルターゼとして知られている。しかしながら、哺乳類の体内にこのようなマルターゼ活性が存在しているかどうかは、あまり明かでない。ヒト、モルモットにおいては血漿中には見いだされず¹⁰⁾、ウサギ、白ネズミならびにモルモットにおいては腎臓、肝臓、脳などにこのような酵素活性の存在が見いだされるという報告もある¹¹⁾。事実、われわれの実験結果からみてもマルトース- $U-^{14}C$ 投与後マルトース由来のブドウ糖が血中出现したことは肝臓ならびに腎臓でのマルターゼ活性の関与が示唆される。

また、血管内に投与されたマルトースのブドウ糖への転換は徐々に進行していた。したがってマルトースは臓器組織にブドウ糖を徐々に供給するものと考えられる。これは、生体にとって最も好都合なエネルギー供給の状態であろう。血管内にマルトースを投与した場合、尿中への総放射能の排泄は少なく、また呼気への $^{14}CO_2$ の排泄は比較的多かった。

さらにブドウ糖を血管内に投与した場合には、脾臓からのインシュリンの分泌を促進するといわれている¹²⁾が、マルトースを投与した場合にはこのような現象はみられないという³⁾。このことは、マルトースからブドウ糖は生成されるが、その転換速度が比較的緩徐であるためであろう。

以上のことより、マルトースは生体組織に緩徐にブドウ糖を供給するという好ましい形態であると考えられ、長期投与実験からその高い安全性も確認をみている¹³⁾ので、糖質栄養補液として有用なものと考えられる。

結 語

マルトースならびにブドウ糖を雄モルモットの陰茎静脈より投与した場合の消失速度、臓器分布ならびに排泄の様相を観察した。

1. 0.1 mg/kg ならびに 0.5 g/kg に投与した場合のマルトースの BHL には差はなかった。マルトース投与の場合には、マルトース由来のブドウ糖が出現し、投与後30分でピークに達し、以後徐々に減少の傾向を示した。

2. 肝臓、腎臓、脳における総放射能の分布を経時的に観察してみると、マルトースを投与した場合はブドウ糖の場合とは異なったパターンを示していた。

3. マルトースを投与した場合の呼気中への放射能の排泄量は、ブドウ糖の場合に匹敵するものであり、投与後12時間で投与量の50%であった。

4. マルトースを投与した場合の尿中への総放射能の排泄量はブドウ糖とは差はなく、投与後4時間で投与量

のおよそ4%であった。

この報告の概要は第26回日本栄養・食糧学会(1972.

4. 27, 徳島・徳島県郷土文化会館)¹⁴⁾で発表した。

文 献

- 1) Weser, E. and Sleisenger, M. H.: *J. Clin. Invest.*, **46**, 499 (1967)
- 2) Young, J. M. and Weser, E.: *J. Clin. Invest.*, **50**, 986 (1971)
- 3) Toyota, T., Ando, Y., Nishimura, H. and Hirata, Y.: *Tohoku J. Exp. Med.*, **104**, 325 (1971)
- 4) 平岡幸治, 井上とも子, 池田隆行: 基礎と臨床,

5, 2249 (1971)

- 5) Somogyi, M.: *J. Biol. Chem.*, **86**, 655 (1930)
- 6) Villee, C. A.: *J. Biol. Chem.*, **205**, 113 (1953)
- 7) 堤 一彦, 藤原 寛: 基礎と臨床, **6**, 1112 (1972)
- 8) Dahlqvist, A.: *Biochem. J.*, **80**, 547 (1961)
- 9) 中川準子, 堤 一彦, 上野山勤, 藤原 寛: 基礎と臨床, **6**, 284 (1972)
- 10) 郡 英明: 未発表
- 11) 藤井節郎: 最新医学, 受理
- 12) Kuzuya, T., Kanazawa, Y. and Kosaka, K.: *Endocrinology*, **84**, 200 (1969)
- 13) 小寺敬一, 三好 等, 幸田昇一, 野田富子, 川島裕造: 応用薬理, **6**, 251 (1972)
- 14) 郡 英明, 細谷憲政: 栄養と食糧, **25**, 168 (1972)

(昭和47年7月20日受理 経費著者負担)