ベタイン類およびタウリン誘導体の白ネズミ血漿 コレステロール値におよぼす効果

阿部重信, 金田尚志

東北大学農学部食糧化学科

Effect of Betaines and Taurine and its Derivatives on Plasma Cholesterol Levels in Rats

Shigenobu ABE, Takashi KANEDA

Department of Food Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University,
Amamiyamachi-Tsutsumidori, Sendai

It was found that β -homobetaine isolated from a green laver reduced the plasma cholesterol levels in rats as reported previously. In this paper, plasma cholesterol reducing effect of several betaines and *N*-methyltaurine derivatives are evaluated.

The results obtained are summarized as follows:

1. Lysine betaine, ornithine betaine, homarine and trigonelline reduced total and free cholesterol of plasma.
2. Alanine betaine, an isomer of β -homobetaine was ineffective.
3. Taurine showed a notable effect but its derivatives (*N*-methyltaurine, *N*, *N*-dimethyltaurine, taurobetaine) did not show any effects.
4. Carnitine, stachydrine, glutamic acid betaine and phenylalanine betaine were ineffective.

(Received October 28, 1974)

著者らはヒトの健康, 長寿に対して, 海藻がどのような効果を与えるかを明らかにしたいと考え, その一環として, コレステロール代謝への影響を検討してきた^{1)~4)}。その結果, 緑藻ヒトエグサに血漿コレステロール低下成分を認め, 本成分の分画を試み, 水抽出物の塩基性画分が最も有効なことを認めた⁵⁾。さらに, 本区分にふくまれていたベタイン類を合成し, 動物試験を行ったところ, β -ホモベタインが効果を示し, これがヒトエグサ中の有効成分の一つであることを明らかにした⁴⁾。

そこで, 海藻中に存在しないし存在が予想されるベタイン類を合成し, 動物試験により効果の有無を検討した。また, ヒトエグサの有効区分に見いだされたアミノ酸, タウリンおよびその存在が考えられるタウリン誘導体の効果も検討したので, その結果を報告する。

実験方法

1. 供試試薬

ベタイン類およびタウリン誘導体の合成 市販試薬のない下記ベタイン類は前報⁴⁾に準じ, タウリン誘導体は Lindberg の方法⁵⁾により合成した。なお, リジン, オ

ルニチンおよびグルタミン酸のベタインは結晶として得られないので, Amberlite CG-400 (OH⁻) のカラムを通し, 流出液, 洗液を集め濃縮後, Amberlite CG-120 (H⁺) をもちいたカラムクロマトグラフィーを行って精製した。リジンベタインおよびオルニチンベタインは, さらに Amberlite CG-400 (OH⁻) のカラムを通導して, 遊離型にし, 等量のピクリン酸を加えて, 含水エタノール溶液から結晶化した。

アラニンベタイン塩酸塩 L-アラニン 7.1 g, ジメチル硫酸 30.3 g から合成。収量 6.3 g (47%), mp 202°C, *Anal.* Found: C, 43.64; H, 8.94; N, 8.30%. Calcd. for C₆H₁₄O₂NCl: C, 42.99; H, 8.42; N, 8.36%.

リジンベタイン二塩酸塩 L-リジン一塩酸塩 9.1 g, ジメチル硫酸 37.8 g から合成。収量約 8 g。二ピクリン酸塩, mp 204°C, *Anal.* Found: C, 41.98; H, 4.68; N, 16.52%. Calcd. for C₁₂H₂₆O₂N₂·(C₆H₃O₇N₃)₂: C, 41.86; H, 4.68; N, 16.27%.

オルニチンベタイン二塩酸塩 L-オルニチン一塩酸塩 5.1 g, ジメチル硫酸 22.7 g から合成。収量約 7 g。二ピクリン酸塩 mp 229°C, *Anal.* Found: C, 40.43; H, 4.52; N, 16.69%. Calcd. for C₁₁H₂₄O₂N₂·(C₆H₃O₇N₃)₂: C, 40.96; H, 4.48; N, 16.61%.

Table 1. Composition of basal diets (%).

Dietary constituents	I. Normal	II. Control
Sucrose	66.26	65.01
Casein	22	22
Salt mixture	4	4
Cellulose powder	2	2
Choline chloride	0.24	0.24
Vitamin mixture	0.5	0.5
Cholesterol		1
Sodium cholate		0.25
Cotton seed oil	5	5

グルタミン酸ベタイン塩酸塩 L-グルタミン酸 7.4 g, ジメチル硫酸 18.1 g から合成。収量約 6 g。

フェニルアラニンベタイン塩酸塩 L-フェニルアラニン 5.0 g, ジメチル硫酸 11.4 g から合成。収量 3.5 g (48%), mp 178°C, *Anal.* Found: C, 58.93; H, 7.70; N, 5.64%. Calcd. for $C_{12}H_{18}O_2NCl$: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75%。

トリゴネリン塩酸塩 ニコチン酸 6.2 g, ジメチル硫酸 18.9 g から合成。収量 5.3 g (61%), mp 196°C, *Anal.* Found: C, 47.97; H, 4.62; N, 7.93%. Calcd. for $C_7H_8O_2NCl$: C, 48.43; H, 4.65; N, 8.07%。

ホマリン塩酸塩 ピコリン酸 4.9 g, ジメチル硫酸 15.1 g から合成。収量 4.6 g (66%), mp 146°C, *Anal.* Found: C, 47.84; H, 4.68; N, 8.12%. Calcd. for $C_7H_{10}O_2NCl$: C, 48.43; H, 4.65; N, 8.07%。

カルニチン 市販のカルニチン塩酸塩を使用した。

アルギニン 市販のアルギニン塩酸塩(特級)を使用した。

タウリン 市販の試薬(一級)を使用した。

N-メチルタウリン⁵⁾ 2-プロモエタンスルホン酸ナトリウム 8 g を 30% モノメチルアミン溶液 400 ml に溶かし、室温に 14 日間放置した。反応液は濃縮後、残渣を少量の水に溶かし、Amberlite IR-120 (H⁺) および IR-45 (OH⁻) のカラムを通して脱塩した。流出液および洗液は合して濃縮し、残渣は含水エタノールから結晶化し、さらに再結晶を行うこと 3 回、柱状晶を得た。収量 3.12 g (59%), mp 247°C, *Anal.* Found: C, 25.96; H, 6.55; N, 10.07%. Calcd. for $C_3H_9O_3NS$: C, 25.89; H, 6.52; N, 10.06%。

N, N'-ジメチルタウリン⁵⁾ 2-プロモエタンスルホン酸ナトリウム 10 g, 40% ジメチルアミン水溶液 400 ml をもちいて N-メチルタウリン同様に合成した。収量 4.15 g (57%), mp 300~305°C, *Anal.* Found: C, 31.36; H, 7.35; N, 9.14%. Calcd. for $C_4H_{11}O_3NS$:

C, 31.36; H, 7.24; N, 9.14%。

タウロベタイン⁵⁾ 2-プロモエタンスルホン酸ナトリウム 8 g, 30% トリメチルアミン溶液 400 ml を用いて N-メチルタウリン同様に合成した。収量 4.47 g (70%), mp 335~338°C, *Anal.* Found: C, 35.71; H, 8.00; N, 8.09%. Calcd. for $C_5H_{13}O_3NS$: C, 35.92; H, 7.84; N, 8.38%。

スタキドリン塩酸塩⁶⁾ 酸化銀 48 g を 480 ml のメタノールにケン濁させ、これに L-プロリン 24 g を少しずつ加え、これらの錯化合物ができたところで、ヨウ化メチル 48 ml を加え、室温に 1 夜放置した。反応液は 3 時間還流加熱し、冷却後ろ過した。ろ液は濃縮後、濃塩酸 24 ml を加え、濃縮を繰り返して過剰の塩酸を除いた。残渣は含水エタノールから結晶化し、さらに再結晶を行うこと 3 回、柱状晶を得た。収量 7.5 g (20%), mp 220°C, *Anal.* Found: C, 45.86; H, 8.34; N, 7.71%. Calcd. for $C_7H_{14}O_2NCl$: C, 46.80; H, 7.86; N, 7.80%。

2. 動物試験

140~160 g のウィスター系の雄白ネズミを、1% のコレステロールをふくむ基本飼料(II)で 7 日間予備飼育し、尾の先端を切断して採血し、Zurkowski の変法⁷⁾によって、血清コレステロールを定量した。正常な飼料摂取と体重増加を示したネズミを選び、各群 5 匹ずつ血清コレステロール値および体重の平均値が等しくなるように群を構成した。

ベタイン類およびタウリン誘導体は、1% のコレステロールをふくむ基本飼料に対して、0.08~0.12% を添加し、自由摂取による 21 日間の飼育を行った。試験終了後、心臓から採血し Sperry-Webb 改良法⁷⁾で血漿コレステロールを定量した。なお動物試験は 3 回に分けて実施したが、それらの飼育方法、期間などはまったく同様である。

結果と考察

動物試験の結果は、Table 2 に示すように、リジンベタインとタウリンの遊離型コレステロール値において、コレステロールをふくむ基本飼料(対照)にくらべて、それぞれ危険率 10% および 5% で有意差が認められた。総コレステロール値においては、いずれの群も対照群にくらべて、有意差を認めなかったが、リジンベタイン、オルニチンベタイン、ホマリンおよびトリゴネリンでは低い値が得られた。とくに、最も低い値を示したリジンベタインは、2 度目の試験(Expt. 3)でも同じ結果が得られ、これらの化合物はいずれも、血漿コレステロール低下作用を示す傾向のあることを認めた。リジンベタインの類似化合物の一つのラミニン⁸⁾は、コンブから単離され、血圧降下作用⁹⁾などが研究されており、この

Table 2. Weight gain, liver weight per body weight and plasma cholesterol levels in rats fed with betaines and taurine and its derivatives.

Rat groups	Weight gain (%)	Liver wt./ body wt. (%)	Plasma cholesterol		
			Total (mg/dl)	Free (mg/dl)	Free/ total (%)
Experiment 1					
I. Cholesterol-free	90±6	5.2±0.1	71±4	21±2	30
II. Cholesterol diet (Control)	94±9	6.0±0.1	144±20	36±3	25
III. 0.12% Alanine betaine HCl	80±5	6.0±0.4	140±9	33±1	24
IV. 0.12% Lysine betaine 2HCl	81±5	5.8±0.1	118±6	26±1*	22
V. 0.12% Ornithine betaine 2HCl	94±6	5.8±0.1	125±8	30±2	24
VI. 0.12% Homarine HCl	83±5	5.6±0.2	123±8	32±4	26
VII. 0.12% Trigonelline HCl	95±7	6.0±0.1	130±8	31±2	24
VIII. 0.12% Carnitine HCl	89±8	5.8±0.2	164±22	35±4	21
Experiment 2					
I'. Cholesterol-free	95±4	5.0±0.1	72±5	21±2	29
II'. Cholesterol diet (Control)	95±2	6.1±0.2	114±6	28±1	25
III'. 0.12% Arginine HCl	87±9	6.0±0.2	110±11	27±2	24
IV'. 0.10% Taurine	101±9	5.4±0.2	98±9	24±2**	24
V'. 0.08% <i>N</i> -Methyltaurine	97±5	5.4±0.2	114±7	27±2	24
VI'. 0.10% <i>N,N</i> -Dimethyltaurine	98±10	5.9±0.4	117±12	28±3	24
VII'. 0.12% Taurobetaine	99±5	6.0±0.2	113±8	28±2	25
VIII'. 0.10% Stachydrine HCl	86±3*	5.6±0.2	123±13	30±3	24
IX'. 0.12% Glutamic acid betaine	97±6	5.5±0.1	113±11	26±2	23
X'. 0.12% Phenylalanine betaine HCl	94±4	6.0±0.1	113±8	28±1	25
Experiment 3					
I''. Cholesterol-free	99±5	5.5±0.1	62±2	17±1	28
II''. Cholesterol diet (Control)	103±3	6.3±0.2	149±8	38±2	26
III''. 0.12% Lysine betaine 2HCl	96±3	5.8±0.2	116±4	27±1	23

Mean value of 5 rats $\pm$ SE. Significant different from the control at $0.01 < p < 0.05$ (*) and $0.05 < p < 0.10$ (**) levels.

点からも、リジンベタインの作用には興味もたれる。一方、アラニンベタインは、海藻から単離されたコレステロール低下物質の一つの β -ホモベタインの異性体であるが、その作用がまったくないことが明らかにされた。また、カルニチンは対照群にくらべて、かなり高い値を示し、その脂質代謝における役割の重要性からも関心がもたれるが、いまのところこの理由は不明である。

試験2においては、タウリンにいくぶん低い値が認められ、他の化合物では、いずれも効果を認め得なかった。アルギニンは、ヒトエグサ中の血漿コレステロール低下作用を有する区分³⁾に未知の塩基とともに検出されたアミノ酸だが、この結果からは有効物質とはいえないことが明らかとなった。他方、タウリンはヒトエグサ水抽出

物中の酸性区分にふくまれる、有効成分の一つとも考えられるが、なお検討の余地がある。それは、飼料中に4%のタウリンの添加で、ネズミの場合著しい血清コレステロール低下作用が認められているが、ウサギではほとんど認められなかったという報告¹⁰⁾があるからである。タウリンの *N*-メチル誘導体である *N*-メチルタウリン、*N,N*-ジメチルタウリンおよびタウロベタインは、海藻中にタウリンとともに広く分布することが知られているが、いずれもタウリン様の効果はないものと考えられる。スタキドリンは植物界に広く存在することが古くから知られており、海産動植物にもその存在が認められているベタインだが、低下作用は認められず、わずかに高い値が得られた。つぎに、酸性アミノ酸のグルタミン酸

とフェニル基を有するフェニルアラニンのベタインについても効果を調べたが、いずれもその作用は認め得なかった。

以上の試験結果だけでは、まだベタインの構造と血漿コレステロール低下作用との関係は明らかにされないが、 β -ホモベタインのほかに2, 3のベタインが効果を有する傾向にあることが認められたので、これらのコレステロール代謝におよぼす影響についての今後の研究が期待される。

要 約

数種のベタイン類とタウリン、タウリン誘導体を合成し、白ネズミを用いて血漿コレステロール低下作用を試験したところ、つぎの結果を得た。

1. リジンベタイン、オルニチンベタイン、ホマリンおよびトリゴネリンは、対照にくらべて統計学的有意差は認められないものの、総および遊離型コレステロールは低い値を示した。

2. さきに効果を認めた β -ホモベタインの異性体であるアラニンベタインには、まったく低下作用が認められなかった。

3. タウリンは低い値を示したが、その誘導体である *N*-メチルタウリン、*N, N*-ジメチルタウリンおよびタ

ウロベタインには効果を認めなかった。

4. カルニチン、スタキドリン、グルタミン酸ベタイン、フェニルアラニンベタインおよびアミノ酸のアルギニンには、低下作用のないことを認めた。

文 献

- 1) 金田尚志, 徳田節子, 荒井君枝: 日水誌, 29, 1020~1023 (1963)
- 2) Abe, S. and Kaneda, T.: *Proc. Seventh Int. Seaweed Symp.*, Sapporo, 562—565, Univ. of Tokyo Press, Tokyo, (1971)
- 3) Abe, S. and Kaneda, T.: *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 39, 383—389 (1973)
- 4) Abe, S. and Kaneda, T.: *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, 39, 391—393 (1973)
- 5) Lindberg, B.: *Acta Chem. Scand.*, 1323—1326 (1955)
- 6) Cornforth, J. W. and Henry, A. J.: *J. Chem. Soc.*, 601—603 (1952)
- 7) 阿部重信, 金田尚志: 栄養と食糧, 28, 98~100 (1975)
- 8) 竹本常松, 醍醐皓二, 高木信也: 薬誌, 84, 1176~1179 (1964)
- 9) 小沢 光, 五味保男, 大槻勲夫: 薬誌, 87, 935~939 (1967)
- 10) Herrmann, R. G.: *Circulation Res.*, 7, 224—227 (1959)

(昭和49年10月28日受理)