トリプトファン異常代謝と栄養（特にトリプトファン異常代謝産物キサンツーレン酸の糖尿病症状発生に就て）

Studies on abnormal tryptophan metabolism and nutrition
(especially on diabetic symptoms occurred by xanthurenic acid,
an abnormal metabolite of tryptophan.)

古 武 彌 人
(Yahito Kotake)

(第七回栄養・食糧學會總會特別講演)

1) 緒 言

栄養上栄養素の混食即ち各栄養素の配合を適常に行うことの重要さは以前からやかましくいわれている問題であり、又一方栄養學的に言つて、必要缺くべからざる物質でもその使用の方法を一步誤れば、藥物變じて毒物となるとの驗えの如く、一變有害物となることも考えねばならない。是等に関して明確なる一つの證明となるべき研究を私達が行い、現在も尙續行中であるが、この研究に就て述べ、栄養學上の私達の一知見を開明し、又是等に關連して食物より來る人間糖尿病の一つの主要なる原因と私達が考えている白鼠を用いてのトリプトファン異常代謝産物キサンツーレン酸による白鼠糖尿病症状発生につき記述する。尙この研究はまた糖尿病患者食事に對する一つの參考として考えてよいと信じている。

話を進める上に於てトリプトファンの代謝に關する知識が是非必要とするので圖 I について説明する。

即ちトリプトファンは必須アミノ酸の中でも特に重要なアミノ酸として知られ、體蛋白質合成に對して必要缺くべからざるものである事は言う迄もなく、トリプトファンは體内で微量有効物質に變化するという重大な役目を持つてゐる事が知られてゐる。現在既知の正常代謝として次の二つの道が考えられてゐる。

(1) 父古武彌四郎博士の發見にかかる代謝で、トリプトファンは父のキヌレニンを経過してアントラニール酸、5-オキシアントラニール酸に至る徑路で、この5-オキシアントラニール酸は微量有効物質として肝臟機能促進、成長促進、利尿作用、心臓に對する作用その他重大なる作用を有してゐる。

(2) 今一つの徑路は北米の Beadle 等の唱える代謝で、トリプトファンはキヌレニン、3-オキシキヌレニン、

3-オキシアントラニール酸を経てベラグラ豫防ビタミンとして有名なニコチン酸に變化する。

以上2つの代謝は何れもトリプトファンの重要な正常代謝であり、且是等の代謝に就てビタミン B₆ が是非必要であることは Braunstein その他の人々の研究により明かである。

次に若し動物體が V. B₆ 缺乏となつた場合、トリプトファンは如何なる代謝徑路を取るかという問題である。この事に関しては北米の Lepkovsky 等の研究がある。⁽¹⁾氏は白鼠を V. B₆ 缺乏食で1カ月半位飼育し、この白鼠にトリプトファン或

圖 I

いはトリプトファンを多く含有する蛋白質を投與した所、その尿中に多量のキサントローレン酸と稱するトリプトファンの代謝異常産物の排泄するのを見た。此の方法により氏はその尿中よりキサントローレン酸の結晶分離に成功している (1943 年)。キサントローレン酸は元々 1935 年伊太利の Musajo⁽²⁾ により發見され、これがトリプトファンより體內において生ずることを見ている。キサントローレン酸はその後色々の動物尿中 (例えば犬、家兎、モルモット、その他) に $V. B_3$ 缺乏に際してトリプトファンより生ずることが確認され、又最近には人間體內においても $V. B_3$ 缺乏時 (Desoxypyridoxin を人間に與え $V. B_3$ 缺乏症を惹起せしめている) にトリプトファンより生ずる代謝異常産物であることを北米の Glazer, Mueller⁽³⁾ 等により證明されている。

2) トリプトファンと脂酸ソーダ投與によるキサントローレン酸の排泄

次に以下私達の研究について話を進めて行く。私達は偶々白鼠に於て、脂酸ソーダ (脂肪でもよい) とトリプトファン (トリプトファンを多量に含有する蛋白質、例えばカゼイン等) とを同時に稍多量 (例えばトリプトファン 0.1g, 脂酸ソーダ 0.4g) を経口投與すれば、投與後數時間にしてその尿中に多量のキサントローレン酸が排泄される事を確認した。ここに使用する脂酸は酪酸に限らず、各種脂酸に於て同様な作用を認め得た。その結果を表 I に示しておく。

表 I

Trypt. 0.1g+各種脂酸ソーダ 0.4g 投與時における Xanthuren 酸量 mg/24 hrs. (體重 120g.)	
Trypt. のみ	1.61
Trypt.+酪酸ソーダ	5.37
Trypt.+プロピオン酸ソーダ	8.79
Trypt.+酪酸ソーダ	9.89
Trypt.+吉草酸ソーダ	9.64
Trypt.+バルミチン酸ソーダ	9.61
Trypt.+スチアリン酸ソーダ	8.57
Trypt.+オレイン酸ソーダ	10.49

トリプトファンのみ投與した對稱に比して尿中に顯著なるキサントローレン酸の増量を見ている。私達は酪酸ソーダ 0.4g. とトリプトファン 0.1g. 同時投與の 24 時間尿中より比較的簡単にキサントローレン酸の結晶分離に成功した。この法を用いれば Lepkovsky 等の用いた法、即ち一か月半以上も $V. B_3$ 缺乏食にて白鼠を飼育する必要もなく、手數も費用の上からも至極簡便にキサントローレン酸を結晶分離することが出来る。

本結晶は黃色針狀結晶の集りで、 Fe^{+++} 反應、デアゾ反應、ミロン反應、 HCl , $KClO_3$ 反應すべて陽性であつて、10 匹分の尿 (トリプトファン 1.0g) より凡そ 30mg の結晶分離に成功した。

以上の私達の研究は Lepkovsky 等の研究を基礎として考えると脂酸ソーダを一時に多量に動物に與える事により動物は急激なる $V. B_3$ 缺乏症となるものと考えることが出来る。いいかえると $V. B_3$ は脂酸酸化或いはそれに附隨した反應の過程に於て必要缺くべからざるものであることを示すものとして甚だ興味深い。

次に果して多量の脂酸 (脂肪) 攝取は $V. B_3$ 缺乏を惹起するや否やを確認しようとして次の實驗を行つた。即ちトリプトファンと酪酸ソーダを投與した白鼠を對照として、これに $V. B_3$ (ピリドキシン) を同時に投與した白鼠尿中のキサントローレン酸量を定量比較した。

表 II (4 例平均)

投 與 物 質 (體重 120g)	Xanthuren 酸量 mg/24hrs
Trypt. 0.1g+酪酸ソーダ 0.3g	8.42
Trypt. 0.1g+酪酸ソーダ 0.3g+Pyridoxine 10mg (注射)	2.03

表の様に確實に $V. B_3$ を投與することにより尿中キサントローレン酸は減少する。併しその減少度には多少の不滿がある。脂酸とトリプトファン同時投與によるキサントローレン酸排泄、即ち體內生成には $V. B_3$ 缺乏以外に何か他の物質の缺乏、又は状態の變化が存するのではなからうかとの疑を持つ。最近私達はこの事に関し實驗して満足すべき結果を得た。この事に就ては後述する。

以上の如く脂肪の過食はトリプトファン代謝に重大な影響を及ぼし、トリプトファンの正常代謝を妨げ、異常代謝をうながし、體內でトリプトファンよりキサントローレン酸が生成されることは、榮養學上重大な事で折角攝取したトリプトファンを全然無効にする。否後述の我々の研究によりキサントローレン酸は白鼠糖尿病症狀發生という有害な作用を有することを合せ考え、脂肪、蛋白質、ビタミン (B_3) 等の組合せを常に適當にするということが榮養學上如何に大切であるかということを考えたいと思う。

3) キサントローレン酸による白鼠に於ける糖尿病症狀の發生

次に私達が行つた又現在も引き續いて行つて居るキサントローレン酸による糖尿病症狀の發生に關する研究に就て述べる。

1889 年 Mering 及び Minkowski⁽⁶⁾ は犬の膵臓の全別出により糖尿病の發現する事を發見し、次で Opie により糖尿病の時には膵 Langerhans 氏島に病變のあることが明かにされた。是等の發見により糖尿病と膵臓機能とは離すべからざる關係のあることが明かとなつた。續いて 1921 年 Banting 及び Best により Insulin が發見され、Insulin が血糖に對して著明なる作用を有することが判明した。動物の糖尿病の實驗的發現に向つては、近時化學物質投與による研究に興味が向けられ、此の研究については先ず第一にアロキサン⁽⁷⁾が挙げられ、又我國においては岡本博士等⁽⁸⁾はオキシシン、ディチゾン、ニコチン等の亞鉛沈澱試薬を投與することにより實驗的糖尿病發現に成功し、氏のいわゆる亞鉛説を樹立した。

併し現在の所上記の種々化學物質は先ず代謝關係に關係のないものと見てよい。アロキサンの代謝關係に關する 2, 3 の研究はあるが確定的の研究は一つもない。オキシシン等に於ては代謝とは全く無關係と考えてよい。

私達は上述のトリプトファンの代謝産物たることが確證されているキサンツローレン酸が岡本博士が行つたオキシシンとその化學構造が酷似し且上記の如き我々の處法に於て酪酸ソーダとトリプトファン同時投與を數回繰返した白鼠を 150 日以上飼育せる際一部の白鼠が白内障の症狀を呈した事等より、キサンツローレン酸は動物に於て糖尿病症狀を起す因子であるとの端緒をつかむに至つた。

そこで先ず白鼠を用いての一つの實驗として酪酸ソー

圖 Ⅱ. 白鼠 (♂) 體重 150g
Trypt. 0.4g + Na-butyrate 0.8g 經口投與
+ 尿糖量 (Benedict 法による)

圖 Ⅲ. 白鼠 (♂) 體重 150g.
Xanthuren 酸 120mg/kg 腹腔内注射
+ 尿糖量 (Benedict 法による)

ダとトリプトファンを同時に經口的に投與、今一つの實驗としてはキサンツローレン酸の結晶 (白鼠尿より我々の法により分離したもの) を水溶液 (pH 7.4) とし腹腔内注射した時の時間的の血糖量を測定した (Hagedorn-Jensen⁽⁹⁾ 法)。實驗例 30 例において皆大體投與後 1 時間後に一時的の過血糖、次で低血糖を経て凡そ 24 時間後より漸次持続性高血糖に移行し尿中糖が出現するようになる。

(白鼠の食餌はカゼイン 22%, マッカラム鹽 6%, 寒天 3%, 酵母 2%, バター 10%, 砂糖 5%, 澱粉 52% の合成食)

次に行つた實驗としてキサンツローレン酸を白鼠體重 1kg 當り 200mg を腹腔内に注射し 48 時間後撲殺膵臓組織標本作製し Gomori の明礬ヘマトキシリン、フロキシシン法により染色檢査した所、明かに一定の變化を見ることが出來た。即ちランゲルハンス氏島の β 細胞の大部分はその Cytoplasma のヘマトキシリンによる染色性低下し明調となり、又空胞化を示す細胞もある。更に少數の β 細胞では核の濃縮 (Pcnosis) が見られる。 α 細胞では何等の變化も認められない。

以上の研究によりキサンツローレン酸が白鼠糖尿病症狀發現物質であることは先ず間違いない。この事實は元來人間糖尿病は文明國即ち美食を好む國民程多く又同一國民に於ても美食する上層階級程該病の多いことと考え合せ甚だ興味深い。我國に於ても該病は戰時粗食していた時は著しく減少し、戰後食生活が豊かになるにつれ増加していることは注目に値する。即ち美食中には脂肪、動

物性蛋白質（トリプトファンを多量に含む）の極めて多いことが上の研究と重要な関連性が考えられ、本研究は人間糖尿病と密接な関係にあることが考えられるようになった。

尙食餌と血糖、體重、キサンツローレン酸排泄、糖尿病症状發生等の関係をよりよく知る爲に、又キサンツローレン酸に、糖尿病症状發生に對してその作用の蓄積ということが存在するか否かを検する爲に、次の二つの實驗を行つた。その一つは圖 IV に示す如く白鼠を高脂肪（バター 35%）カゼイン食（カゼイン 25%）にて長時日（240 日）飼育し血糖、體重曲線を引いて見た。この食餌だけでも高脂肪の爲カゼイン中のトリプトファンより一日 1mg 前後のキサンツローレン酸を尿中に排泄するが尙よくキサンツローレン酸の作用を受け易くする爲實驗最初の 30 日間丈この食餌に 1 日 10mg のトリプトファンを

mg/dl 位に達する。本検査は King and Garner 氏法の比色定量法を用いて眞糖量を測定した。この法を用いると Hagedorn-Jensen 氏法による値より常に 30mg/dl 位低い値を示す。即ち 180mg/dl は Hagedorn-Jensen 氏法で行うと凡そ 210mg/dl 位の値を示した事になる。次で 200 日目位より白鼠は急激に體重下降し、高血糖持續 240 日目に死亡した。この實驗により、白鼠糖尿病症状惹起と食餌との関係がより一層明かとなり食物より來ると思われる人間糖尿病の経過と比較して甚だ興味深いものと考えている。

次に今一つの實驗としてビタミン B₆ 缺乏カゼイン食（ハンマーステンカゼイン 20%、マツカラム鹽 4%、サラダ油+肝油 2%、砂糖 74%、この外これらの合成飼料 1g に就て、V.B₁ 3.3γ、ニコチン酸 10.0γ、パントテン酸カルシウム 13.3γ、リボフラビン 6.6γ、コリン鹽酸

圖 IV 高脂肪カゼイン食白鼠に於ける血糖及び體重曲線

添加したものを白鼠に與えた。その結果 1 日キサンツローレン酸排泄量 2~3mg であつた。體重は順調に増加を示し、特に實驗後 170 日目位より著明に體重増加し最高 325g に達した。そして明かな脂肪太りの傾向を示した。元來我國ではカゼイン食では白鼠は大體體重 250~300g が止りでそれ以上大きくなることは珍らしいので、この點甚だ興味深い。尙血糖曲線は徐々に上昇し體重の急に増加する 170 日目位より顯著に増量し 180mg/dl~200

166γ, イノジット 333γ, p-アミノ安息香酸 200γ を加ふ)にて長時日白鼠を飼育し十分キサンツローレン酸を排泄し得る状態としその體重及び血糖曲線を調べてみた(圖 V)。尙實驗開始 20 日目よりキサンツローレン酸の體內生成をよりよくする爲に 60 日間に亘つて 1 日 10mg のトリプトファンを飼料に添加した。此の場合最初 280g 位の體重の白鼠を用いたが實驗開始後一カ月位は體重増加しその後より體重は徐々に下降し 100 日目位より體重

圖 V Vitamin B₆ 缺乏白鼠に於ける血糖及び體重曲線

は著しく下降して凡そ 230~250 日目に死亡している。この間血糖曲線は V.B₆ 缺乏症となつたと思われる 35 日目位より急激に上昇、以後 160~200 mg/dl 前後を示す。途中に於て 140 日目位より血糖急激に下降し一時低血糖 (40~50 mg/dl) を経て又 200 mg/dl 位に上昇死亡している。この間、時には血糖 400 mg/dl 以上に達した場合もある (血糖測定は King and Garner 氏法による)。キサンツレーン酸排泄は 30 日目位より始まり大體常に

1 日 4 mg~7 mg 位尿中に排泄した。尚脂肪食及び V.B 缺乏食 190 日目に Glucose Tolerance を検した結果を圖 VI に示す。圖の如く著明な低下を示している。

是等の研究は、キサンツレーン酸は一回投與の場合より連續體內に存する場合の方が顯著な糖尿病症状を示すことを示して居り、今後の糖尿病症状検索に對し興味深い事實と考えて居る。又一方栄養學上より見て脂肪偏食の害を暗示するものと考えている。尚糖尿病と關係の深いアセトン體を、V. B₆ 缺乏の場合に於て高血糖を示せる場合に測定した所

1 日 8.63 mg という高値を示し、健常値 1 mg 前後に比し凡そ 8 倍という増量を示した。

是等の實驗にアロキサン等の場合に全く實驗し得なかつた作用の蓄積という事がキサンツレーン酸の場合確證に證明された事を示している。此の事は人間糖尿病は多くの場合慢性的に経過する事と考え合せ、甚だ注目すべき事と考えている。

尚高脂肪カゼイン食、並びに V. B 缺乏カゼイン食にて長期飼育し、高血糖値を示せる白鼠を數例に於て屠殺、肝臓組織標本を作製 Gomori の明鑒マートキシリン、フロキシ法により多

圖 VI

Glucose Tolerance curve
glucose 2g/kg per os.

膵ラ氏島像
Gomori の明礬ヘマトキシリン
フロキシシシ染色法による

V.B₆ 缺乏カゼイン (22%) 食
凡そ 200 日飼育屠殺
(但し最初の 60 日間毎日 10mg のトリプトファン投與)

高脂肪 (バター 35%) カゼイン (25%) 食
凡そ 200 日飼育屠殺
(但し最初 30 日間毎日 10mg のトリプトファン投與)

β 細胞の空胞變性, 原形質顆粒の著しい減少, 原形質の崩壊著明
細胞の境界殆んど認められない, 染色性の低下著明
α 細胞その他の細胞には明かな變化がない。

健
康
白
鼠

色検査した所, 明かに相當高度の變化を見ること
が出来た。即ち全例に於てランゲルハンス島 β 細
胞に於て染色性低下, 顆粒減少, 多數の空胞形成, 原
形質の強度の崩壊等著明に認められ, 特に V.B₆ 缺
乏カゼイン食飼育白鼠に於て是等の變化は顯著に
認められた。又 V.B 缺乏カゼイン食飼育白鼠に於
て島の水腫も認められた。尚核の變化は少い。且
Acinus (細葉) には細胞の多少の萎縮, 顆粒減少,
染色性低下等認められた。尚島内 α 細胞, 實質細
胞には明かな變化は認められない。この所見は,
本糖尿病症狀は腺性のものに間違いないという一
つの證據と見なしている。今一つの例として健常
組織と高脂肪カゼイン食, V. B₆ 缺乏カゼイン食
長期飼育時の所見の顯微鏡寫眞圖を左に示す。

キサントローレン酸が糖代謝と關係の深いことは
以上の實驗で明かであるが, 尚その事を明確にする
爲に, キサントローレン酸 200mg/體重 1kg を腹
腔内注射後一次的高血糖, 低血糖, 次で持續的
の高血糖各時期に於て白鼠を屠殺し, 肝, 心筋, 骨
格筋の糖原量を測定, 正常値と比較檢索した。そ
の結果を圖 VII に示す (五匹の平均値)。糖原量の變
動は肝に於て甚だ顯著で, 最初一次的高血糖の
場合に半量に減少, 低血糖時に稍々持ち直し, 次
で來る持續的高血糖時には著明に減少量以下
となる。尚持續的高血糖時には骨格筋中の糖原
量も著明に減少する。又心筋のそれは持續的高血
糖時に於て常に少量ながら増加している。これら
の結果は大體に於て先人の行つたアロキサンの場
合とよく一致し, キサントローレン酸が糖代謝に顯
著な影響を有することの實證として一つの大切な
實驗と考えている。

4) 糖尿病患者尿中のキサント ローレン酸の檢出

次にキサントローレン酸による白鼠糖尿病症狀發
生は人間糖尿病と何等かの關係の存することの一
つの證明として我々は和歌山醫大附屬病院入院中
の相當重症な糖尿病患者 11 例についてその尿各
々一立を濾過濃縮し後醋酸水銀沈澱物を水に浮べ
十分 H₂S を以て分解後更に得た液を濃縮全量を
凡そ 5cc. となし, 同様に處理した健康尿 3 例を對
照としてペーパークロマトグラフィ檢索を行つ
た。その結果を圖 VIII に示す (展開劑ブタノール:
醋酸: 水 = 4:1:1)。

之に關聯して各班の呈色反應, Rf 値等を表 III

發一中各人位對了ル：

表 III

Colour reaction	A			B				C		
	F ₁ '	F ₂ '	F ₃ '	F ₁	F ₂	F ₄	F ₅	3-OK	K	X
Rf value	0.06		0.4	0.06	0.32	0.41	0.5	0.32	0.41	0.5
Bratton-Mashall	—		+	—	—	+	—	—	+	—
Ehrlich	+		—	+	+	—	+	+	—	+
Pauly	+		—	+	+	—	+	+	—	+
Millon	—		—	—	—	—	+	—	—	+
Fe ⁺⁺⁺	—		—	—	—	—	+	—	—	+
ninhydrin	+		+	+	+	+	—	+	+	—

に示しておく。

A は健康尿、B は患者尿、C は 3-オキシキヌレニン・キヌレニン・キサントローレン酸の結晶混合液を用いての検査である。

B 即ち患者尿の F₅ は Rf 値、螢光の色調、呈色反應等より C の X 即ちキサントローレン酸に相違ないと考えられる。又 F₄ はキヌレニン、F₃ は 3-オキシキヌレニンによく一致する。F₂ F₁ は A. Neuberger 等の記載により、恐らく各々キサントローレン酸、3-オキシキヌレニンの抱合體であろうと考えられる。是等の斑は患者尿 11 例全部に明瞭に認められ、特にキサントローレン酸の斑は未治療の患者一例に於て強く認められた。患者尿に對して健康尿 3 例にはキヌレニンのみが F₁ として認められたに過ぎず、遊離の 3-オキシキヌレニン、キサントローレン酸に該当する斑は全く認められなかつた。然し僅かながら等々の抱合體に相當する斑は認め得た。この實驗により患者尿のみにキサントローレン酸及び 3-オキシキヌレニンの遊離型に相當する斑を認め得た。この實驗の結果遊離のキサントローレン酸が人間糖尿病に何等かの關係を有する事は確實にいえると考えている。尙 1 例に於て未治療の患者尿中にキサントローレン酸の斑著明で治療の進むに従つてキサントローレン酸の斑減弱、遂に消失しているのは面白い例と思つてゐる（ギアゾ反應にて檢す）。

5) インシュリン、メチオニン等のキサントローレン酸排泄に及ぼす影響

キサントローレン酸は、この様に一種の毒物であるので體內で必ずこのものが出来ない様にする作用、又體內で生成したキサントローレン酸は之を破壊するとか或は抱合體となし、無毒化するという様な事が起ることは想像に難くない。その一つの研究として前述の様に V. B₆ は

相當著明なキサントローレン酸生成防止作用を有していることは既に述べた。然し我々の法に従つてトリプトファンと酪酸ソーダを同時に動物に投與する際 V. B₆ を共に與えることによつて尿中キサントローレン酸の排泄は相當減少はするが、いくら多量の V. B₆ を投與しても完全に防止することは不可能であるので、前述の如く、ここに考えられることはこの際 V. B₆ 以外の或物質も本作用に關與しているのではないかということである。その一つの實驗として、キサントローレン酸が糖代謝障害を惹起せしめる作用を有している以上、糖代謝を司つてゐる臓器内で作られるインシュリンが或いは本作用を有しているのではないかと考え次の實驗を行つた。

即ち體重 150g 前後の雄性白鼠にトリプトファン 0.1g、酪酸ソーダ 0.4g を同時に經口投與して十分キサントローレン酸が尿中に排泄される状態にしたものを對照とし、之にインシュリンを注射して 24 時間尿を採集して以下述べる様な實驗を行つた（尙本實驗は古武瀨四郎博士との共同實驗として同博士を中心として行われた）。

先ずペーパークロマトグラフィによる檢索を行つた。尿を醋酸水銀で處理し沈澱物を H₂S で分解、得た液を 1cc に濃縮したものを用い、醋酸ブタノールを展開劑として一次元展開を行つた。その結果を圖 IX に示す。

各班の呈色試驗を行つた結果を表 IV に示しておく。是等の結果よりして F₅、F₆' は Rf 値、種々呈色反應よりしてキサントローレン酸であることは間違ひなく、F₆' は F₅ に比し發色の程度極めて弱く且その面積も狭く、この傾向は 6 例に於て同じ様に觀察された。又是等の呈色反應によつては F₆' 即ちキサントローレン酸の斑の呈色反應（ギアゾ反應）を検出し得なかつた例もあつた。

この實驗によりインシュリンがトリプトファンの異常代謝産物であるキサントローレン酸の産生を阻止することは明かである。このことを更に確實にする爲に尿中キサ

圖 X

表 IV

Colour reaction	S					I						
	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F _{4'}	F _{6'}	F _{8'}	F _{7'}	F _{8'}	F _{9'}	F _{9'}
Rf. value	0.32	0.43	0.50	0.71	0.89	0.32	0.43	0.50	0.71	0.80	0.89	0.89
Bratton-Mashall	—	+	—	+	+	—	+	—	+	+	+	+
Ehrlich	+	—	+	—	—	+	—	+	—	—	—	—
Pauly	+	—	+	—	—	+	—	+	—	—	—	—
Millon	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Fe ⁺⁺⁺	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—
ninhydrin	+	+	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—

ソナーレン酸の定量を行つた。矢張り 0.1g トリプトファンと 0.4g 酪酸ソーダを投與した白鼠を對照とし、これに各種單位のインシュリンを注射した白鼠 24 時間尿中のキサンツローレン酸を定量比較した。キサンツローレン酸定量検査の結果、インシュリンの適量と與えれば尿中キサンツローレン酸著明に減少し、インシュリンは確かにトリプトファンの異常代謝産物キサンツローレン酸の体内生成を阻止する作用を有している。尚脂酸ソーダ、トリプトファンと同時にインシュリン (0.1μ) を投與した際

キサンツローレン酸に代る一物質を結晶として分離することに成功した (白鼠 1 匹 24 時間尿中に凡そ 10mg)。

本物質 m. p. 268~269°C

Kretschy test, Jaffe test 共に陽性で之に多分キヌレン酸であると見當を得たので、更にこのものを確めるために本物質の紫外部吸収スペクトル検索を行い、Roche の製品キヌレン酸と比較を行つた。その結果は圖 XI で兩者は全くよく一致し本物質はキヌレン酸なることを確認した (本検索は大阪市立大學理工學部日教授の下で行

図 XI

われた)。

この実験は先に古武彌四郎・市原兩博士によつて唱えられた如く、キヌレン酸はトリプトファンの副産物に過ぎぬもので一つの終産物であり無毒、無効のものであるとの研究と結びつけて甚だ興味深いものがある。恐らくキヌレン酸はキノリン核を有する唯一の無毒な代謝産物と考えられるので、以上の如くインシュリンを與えてキサンツーレン酸(キノリン核を有す)生成減少しキヌレン酸(キノリン核を有す)が代つて生成することは一種の解毒作用と見てよいと考えている。次の實驗として私達の脂肪酸(又は脂肪)を過剰に與えるという處方は或は肝機能を下げるとかアセトン體形成とかいふことがトリプトファン代謝に一つの悪影響を及ぼしトリプトファンの異常代謝を促すのではないかとこの考えの下に、メチオニンがトリプトファンの代謝異常産物キサンツーレン酸の生成を阻止する一つの物質ではないかと思ひ、酪酸ソーダ、トリプトファン投與白鼠を對照としこれにメチ

オニン 20mg 注射したものとその24 時間尿中のキサンツーレン酸量に於て比較實驗を行つた。その結果、圖 XII の如く著明なるトリプトファンよりキサンツーレン酸生成阻止を見た。尙面白い事は此の際メチオニンと V. B₆ を併用すれば圖の如く全くその尿中にはキサンツーレン酸が排泄されなくなるという結果を得た。尙この際は白鼠の持續的の血糖上昇作用も全く認められない。以上の結果よりして、今迄の所メチオニン、インシュリン、V. B₆ は共に著明なトリプトファン代謝異常阻止作用を有することを確認した。

6) 肝臓によるキサンツーレン酸の分解

次に既に體內に生成されたキサンツーレン酸の處理について考えられる事は先ず本物質は非常に尿中に排泄され易いという事である。私達の經驗によると動物にキサンツーレン酸を注射すれば僅か數十分後にはその大半が尿中に排泄される事を見ている。次に我々の行つた實驗は動物體特に肝臓内にキサンツーレン酸分解酵素が存在する事に就てである。この事は現在研究中であるが、家兎肝臓 brei を作りその浸出液を硫酸で處理、そのグロブリン分割部を用ひ pH 7.2、溫度 38°C に於て合成キサンツーレン酸(目教授合成)を作用させ時間的に殘存キサンツーレン酸の定量を行つた。そのキサンツーレン酸減少率を圖 XIII に示す。時間と共に著明にキサンツーレン酸減少し分解されることを知つた。本作用は最適溫度、pH 等顯著に現われ煮沸すれば直ちに效力を失う。

圖 XII 4 例平均值

圖 XIII

又グロブリン分割部に於て硫酸 20~30% 飽和部に於て大部分の作用部分が沈澱する。又カオリンにより 100% 吸着され炭酸ソーダにより完全に脱着される。是等の實驗より先ず本反應は肝中に存する酵素作用と考えてよく、本酵素と思われる物質をキサンツレニカーセと呼ぶ事とした。

7) 結 語

本研究は未だ未完成のものであり今後の研究に待つ所大であることを申添え、以上の結果よりして栄養上より考えて各種栄養素、我々の研究では特に蛋白質、脂肪、ビタミン等の適量量の配合が何より必要であることの一つの証明を與えた點、又栄養上必要缺くべからざる物質でも一步使用を誤れば、有毒化するとの一つの證據を示した點等に私達の研究を結び付けて考えていただければ幸いと思う。

主 なる 文 献

- 1) Lepkovsky, S., Roboz, E. and Haagen-Smit, A. J.: J. Biol. Chem. 149, 195 (1943).
- 2) Musajo, L.: Atti accad. Linsei 21, 368 (1935).
- 3) Glazer, H. S., Mueller, J. F., 等: Arch. Bioch. and Biophys. 33, 243 (1951).
- 4) Kotake, Y. (Jr.) and Inada, T.: Proc. of the

Japan Acad. XXVIII No. 1 (1952).

- 5) Mering, J. and Minkowski: Klin. Med.: 393 ~394 (1889).
Arch. Exp. Pathol. and Pharmacol.: 26, 371 (1890)
- 6) Banting, F. G. and Best, C. H.: J. of Labor. Clin. Med.: 7, 251 (1922).
- 7) Dunn, J. S. and Mc Letchie, N. G. B.: Lancet 2, 384 (1943).
- 8) Okamoto, K.: Acta scholae med. univ. in Kyoto XXVII 43 (1949).
- 9) Kotake, Y. (Jr.) and Inada, T.: Proc. of the Japan Acad. XXVIII No. 1 (1952).
- 10) Lackey, Bunde, Gill and Harris: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 57, 191 (1944).
島蘭順雄, 柴田長夫, 石井暢: 生化学 21, 141 (1949).
- 11) Kotake, Y. (Jr.) and Tani, S.: Proc. of the Japan Acad. XXVIII No. 10 (1952).
- 12) Kotake, Y. (Sr.), Kotake, Y. (Jr.) and Hishikawa, M.: Proc. of the Japan Acad. XXIX No. 4 (1953).

(和歌山醫大・生化学)

不飽和脂肪酸メチルエステルの水素添加中に於ける二重結合の移動

不飽和脂肪酸メチルエステルをニッケル觸媒を用いて水素添加を行い、二重結合の移動について研究した。不飽和脂肪酸として、オレイン酸、エライデン酸、ベトロセリン酸、及びリノール酸を用い、ニッケルを硅藻土を擔體として還元し、180°C 及び 225°C の温度で水素添加を行い、未添加エステル、30% 水素添加エステル、及び 65% 水素添加エステルにつき、過マンガン酸カリ酸化によつて二鹽基性酸を分離し、この二鹽基性酸を Haverkamp Begemann の方法によつてシリカゲルを吸着剤とするクロマトグラフィーを行つた後、ベンゾールにて溶出し溶出液の酸度を 0.025N のアルコール性苛性ソーダ液にて滴定し、標準二鹽基性酸のグラフと對照して生成二鹽基性酸を推定した。本實驗によつて、C₈ 5%, C₉ 95% の二鹽基性酸を酸化によつて與えたオレイン酸メチルエステルより 30% 水素添加によつて C₈ 20%,

C₉ 35%, C₁₀ 27%, C₁₁ 11%, C₁₂ 7% 又 65% 水素添加によつて C₈ 21%, C₉ 26%, C₁₀ 21%, C₁₁ 15%, C₁₂ 17% の二鹽基性酸が檢出された、他のエステルについても同様にエステル基の存在する方への二重結合の移動が少く、反對側への移動が激しく行われる事が明かになった。尙この移動は窒素氣流中でエステルを加熱した場合にも、ニッケルが存在する時には若干起るがニッケルを除き、硅藻土のみを添加した時には全然見られない。

(福 場)

Displacement of the double bonds during hydrogenation of unsaturated fatty acid methyl esters.

C. Boelhouwer, J. Gerckens, Org. Tian Lie, and H. I. Waterman
J. Am. Oil Chem. Soc., 30, 59—61 (1953)