原 著

インドール核代謝に及ぼす FAD の影響

名古屋大學醫學部青山内科教室(主任 青山進午教授)

寺 島 久 二

STUDY ON THE INFLUENCE OF FAD UPON THE METABOLISM OF INDOLE NUCLEUS

BY

Hisaji Terashima

The 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
(Prof. Shingo Aoyama)

In the previous study, abnormal fluorescent substances which appear in the urine of patients of gastrointestinal diseases and their relationship with FAD were investigated by means of paper partition chromatography, and indoxyl sulfate was determined by absorptive phenomenon on Rf. 0.55, kynurenine showed bluish fluorescent spot on Rf. 0.45 under ultraviolet irradiation; and these two substances were observed to decrease after the administration of FAD.

Therefore, relationship between FAD and metabolism of indole nucleus was experimentally investigated.

Following results were obtained:

1) In the urine of normal rabbits, the excretion of metabolite of tryptophan system showed considerable fluctuation individually and daily.

Dietary influences were, however, more marked: it was concluded that vitamins in the food, especially riboflavin, pyridoxine, folic acid and ascorbic acid showed much influences.

2) When tryptophan was given to rabbits, the urinary riboflavin showed increases two days after the cessation of the tryptophan administration.

3) Urinary excretion of indican in the patient with diseases of gastrointestinal system was confirmed to increase more than in normal person, and to decrease by the addition of FAD.

4) When indole was given orally to normal rabbits, excretion of urinary indican and urinary anthranilic acid increased.

In case where FAD was given in addition, oxidation of indole to indican was accelerated and this indican was excreted more rapidly. The amount of indican was decreased by the addition of FAD.

5) When indole was given to the rat subcutaneously, indican content in the blood,

liver, kidneys and lungs increased. If FAD was added to indole, indican content in them elevated in the early stage and then decreased more rapidly.

In the other hand, tryptophan, kynurenine and anthranilic acid in the liver showed some tendency of increase after the administration of indole.

第1章 緒 言

Indole 核を有する必須アミノ酸 Tryptophan の代謝は、古武によつて発見された Kynurenine を中心として展開され、Tryptophanpyrrolase, Kynureninase の作用により Tryptophan が Kynurenine を経て Anthranil 酸に移行し、更に 5-hydroxyanthranil 酸が生成されることが明らかにされ¹⁾、又 Beadle²⁾ は Neurospora を用いての實驗で、Kynurenine から 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranil 酸等を経て Niacin に至る経路を提唱している。

一方、Indole 核の代謝に關して市原は Tryptophan より直接核離脱による Indole の形成を証明し、又内田、坂本、市原³⁾ は Indole 分解菌の逐次適應法により Indole から Indoxyl, Isatin, Formylanthranil 酸を経て Anthranil 酸に至る分解経路を決定し、Pyrrole 核の酸化開裂を確認している。

その他、異常代謝系として 3-hydroxykynurenine より Xanthuren 酸の生成があげられ、このものが diabetogenic な物質として人の糖尿病に類似の慢性糖尿を白鼠に發症せしめることが古武⁴⁾ により明らかにされた。

これ等 Tryptophan の代謝系に關與するビタミンとしては V.B₂, V.B₆, V.B₁₂, 葉酸及び V.C 等があげられ、なかんずく V.B₆ は Kynureninase の補酵素として關與することが Wood⁵⁾, Dawes 等によつて確認され、内田、大橋等は V.B₆ の作用点としてアミノ基轉移も考慮されるべきだと指摘している。又、Lepkovsky⁶⁾ は V.B₆ 欠乏動物において Xanthuren 酸の尿中排泄増加を認めている。

V.B₂ に關しては、Henderson⁷⁾ は V.B₂ 欠乏白鼠で Kynurenine から 3-hydroxykynurenine への分解が減少すること、及び尿中に Anthranil

酸及びその誘導体の認められることを述べ、Mason⁸⁾ はそれが Anthranil 酸の Glucuronide であることを報告し、Porter⁹⁾ は同様 V.B₂ 欠乏白鼠の尿中に Xanthuren 酸の排泄を認め、更に Kynuren 酸の排泄も増加することを報告し、Dalglish, Neuberger¹⁰⁾ も V.B₂ 欠乏白鼠に Tryptophan を投與すれば、尿中に多量の Xanthuren 酸が排泄されることを見出している。

著者等¹¹⁾ は先に消化器疾患々者の尿中に發現する螢光物質に V.B₂、特にその活性型たる Flavin adenine dinucleotide (FAD) の投與が如何なる影響を及ぼすかを Paper partition chromatography (P.P.C.) で検索したが、その際 Rf. 0.45 に認められる青色螢光スポットの Kynurenine 及び Rf. 0.55 において紫外線下には無螢光陰影として認められるが放置すると空氣酸化をうけて青緑色の色素斑として認められる Indoxyl sulfate が、FAD の負荷によつて共に明らかに減少することを認めたが、更に、これを定量的に觀察すると共に、生体内 Indole 代謝における FAD の意義を明らかにするため次の實驗を試み、些かの知見を得たので、茲にその大要を報告する。

第2章 實驗方法

實驗動物としては、体重 2.5kg 前後の正常家兎及び体重 100g 前後の同一系正常白鼠を用い、共に同一條件のもとに一定飼料にて1週間以上飼育して後、實驗に供し、家兎においては24時間尿につき、白鼠ではその血液及び 2,3 臓器につき Tryptophan 系代謝産物をそれぞれ測定した。

即ち、Indole 核代謝に關連を有する Tryptophan 系代謝産物として、尿中 Tryptophan は Eckert 氏法¹²⁾、Indican は Meiklejohn-Cohen 氏法¹³⁾、Kynurenine 及び Anthranil 酸は Bratton-Marshall 氏法の白井、谷、井本による改

良法¹⁴⁾, Xanthuren 酸は Glazer-Mueller 氏法¹⁵⁾, Kynuren 酸は Porter 氏法⁹⁾ に従い, 血液及び臓器中 Indican 及び臓器中 Tryptophan, Kynurenine, Anthranil 酸はそれぞれ著者による變法を用い, 總べて Beckman Spectrophotometer DU 型を用いて比色定量した. 又, 尿中 V. B₂ 量は Lumiflavin 螢光法¹⁶⁾ により Klett Fluorometer で測定した.

第3章 實驗成績

第1節 正常家兎の尿中 Tryptophan 系代謝

産物排泄量について.

正常家兎における Tryptophan 系代謝産物の尿中排泄量及びその個体差, 日差を検討するため, 正常家兎22例について, 普通食としてオカラ 500 g と白菜 200 g を1日量として飼育した12例と, 低ビタミン食としてオカラ 500 g のみを投與せる10例とに分ち, おのおの4乃至11日間の24時間尿中代謝産物排泄量を測定したが, 兩群の各1例の成績は第1, 及び2表の如くで, 全例における各平均排泄量及び總平均値は一括して第3, 4 表

第1表 普通食飼育家兎尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量 (各單位 mg/day)

(家兎 No.1)

実験日	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	340	7.480	9.173	10.173	0.867	5.780	0.324
2	350	10.106	12.502	11.858	0.924	6.475	0.286
3	425	5.525	10.498	9.724	1.046	5.100	0.029
4	370	8.510	11.248	14.164	1.554	7.400	0.201
5	480	8.880	14.774	6.547	1.066	8.160	
6	530	6.029	19.737	21.055	0.763	6.625	0.757
7	400	8.300	8.816	7.744	1.284	3.800	3.400
8	450	7.088	9.918	16.038	0.891	8.550	4.437
9	400	4.900	10.792	14.080	0.948	5.400	1.224
平均	416	7.424	11.940	12.376	1.038	6.366	1.332

第2表 低ビタミン食飼育家兎尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量 (各單位 mg/day)

(家兎 No.13)

実験日	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	500	16.313	21.850	12.320	1.020	2.000	4.250
2	390	22.815	35.272	15.444	1.147	2.535	2.387
3	220	20.570	44.392	14.133	1.353	1.210	3.740
4	300	20.625	26.220	21.252	1.746	1.800	1.098
5	340	27.923	49.225	14.212	2.774	0.510	0.925
6	290	16.965	29.864	29.603	0.148	2.175	3.254
7	350	46.900	66.768	20.482	2.835	1.750	3.759
8	360	24.345	38.578	14.256	1.901	1.925	2.520
9	310	17.476	20.144	17.460	0.791	2.325	3.103
10	410	33.056	53.284	21.828	2.472	1.025	
11	390	20.085	25.787	10.982	1.638	1.560	3.182
平均	350	24.279	37.399	17.452	1.620	1.710	2.822

表3 普通食飼育家兔尿中Tryptophan系代謝産物排泄量の各例平均値(単位mg/day)

家兔番号	実験日数	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	9	416	7.424	11.940	12.376	1.038	6.366	1.332
2	8	457	11.874	16.132	4.385	0.408	5.536	4.787
3	9	425	19.269	20.801	14.454	1.694	6.298	2.059
4	7	584	13.860	12.975	7.191	0.897	4.581	
5	6	435	13.587	14.334	4.922	0.763	3.357	1.091
6	7	496	14.676	15.478	12.635	1.088	4.400	4.987
7	5	478	24.181	30.845	4.435	0.994	4.737	4.557
8	8	400	12.780	12.695	12.162	1.587	6.527	3.136
9	7	487	9.947	10.077	6.746	0.699	5.000	
10	5	292		10.576	2.386	0.320	4.328	0.710
11	7	389		11.419	3.066	0.375	5.329	1.161
12	4	478		22.927	3.868	0.479	4.288	1.242
総平均	6.8	445	13.776	15.362	8.314	0.982	5.242	2.391

表4 低ビタミン食飼育家兔尿中Tryptophan系代謝産物排泄量の各例平均値(単位mg/day)

家兔番号	実験日数	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
13	11	350	24.279	37.399	17.452	1.620	1.710	2.822
14	11	389	17.276	15.489	14.345	1.679	2.392	0.672
15	8	407	38.246	34.210	16.913	3.529	3.972	1.392
16	6	241	49.813	35.227	14.626	3.154	3.423	0.850
17	7	385	34.976	25.824	17.025	2.756	2.336	
18	6	355	48.979	44.608	15.381	3.909	3.013	0.922
19	7	292	17.856	17.296	11.840	1.199	4.625	1.615
20	6	350	15.958	15.519	13.240	0.992	0.955	0.619
21	7	360	24.727	20.987	16.922	2.406	3.449	2.877
22	6	338	29.016	25.461	17.258	2.652	3.723	0.321
総平均	7.5	361	28.914	27.053	15.581	2.212	2.893	1.528

表1 正常家兔における尿中Tryptophan系代謝産物排泄量の総平均

□ 普通食飼育例
 ▨ 低ビタミン食飼育例

及び第1圖に示す。

各表に見られる如く、普通食、低ビタミン食飼育の兩群共に各 Tryptophan 系代謝産物排泄量は個体差及び日差において相當の變動を示したが、兩群を比較するに第1圖にみられる如く、食餌による影響は更に大きく、Tryptophan, Indican, Kynurenine 及び Anthranil 酸の排泄量は後者に多く、Xanthuren 酸及び Kynuren 酸の排泄量は前者に多い。これ等兩群の差異は主として食餌中のビタミン、特に V.B₂, V.B₆, 葉酸及び V.C 等の影響によるものと考えられる。

更に、食餌變更による尿中代謝産物の變動につ

いては、普通食より白菜を除くときは第2日より既に低ビタミン食飼育例と略と同様の値を示したのに反し、低ビタミン食飼育例を普通食飼育に変更した場合は第3日頃より徐々にその回復傾向が認められた。このことは著者の実験における普通食にはかなりの微量活性物質、特に各種ビタミンが不足していることを示すものと考ええる。

第2節 正常家兔の尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量に及ぼす2,3 ビタミンの影響について
前節においてオカラ、白菜による普通食飼育家兔及びオカラ單獨投與による低ビタミン食飼育家兔について、その尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量を比較観察した結果、兩者の間かなりの差異を認め、それが主として食餌中に含まれる微量活性物質、特にビタミンの影響によるものと考えられるので、Tryptophan 代謝系に関連を有すると云われる2,3 ビタミンの影響について検討した。

即ち、オカラ1日量 500g にて飼育せる正常家兔に V.B₁ 5mg, V.B₂ 5mg, V.B₆ 5mg, 葉酸 5mg, V.C50mg をそれぞれ單獨に2乃至3日間連續經口投與し、投與24時間尿について Tryptophan 系代謝産物排泄量を測定し、投與前と比較した。更に、綜合ビタミン剤を皮下注射した場合についても観察した。

その成績は第5表に示す如くである。即ち

1) V.B₁ 5mg 3日間經口投與2例の平均では投與前に比し Tryptophan, Indican が稍々増加を示した。

2) V.B₂ 5mg 2日間經口投與3例の平均では投與前に比し Tryptophan, Kynurenine, Anthranil酸の減少と Xanthuren 酸及び Kynuren 酸の増加を認めた。

3) V.B₆ 5mg 3日間經口投與2例の平均では投與前に比して Tryptophan, Indican, Kynurenine の減少と、Kynuren 酸の増加を認め、Xanthuren 酸は變化を示さなかつた。

4) 葉酸 5mg 3日間經口投與2例の平均では投與前に比し Tryptophan, Indican 及び Xanth-

第5表 低ビタミン食飼育家兔尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量に及ぼす各種ビタミン投與の影響(単位 mg/day)

V.B₁ 5mg 3日間 經口投與 2例の平均

	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthuren acid
投与前	340	17.957	15.563	14.203	1.601	4.530
投与時	345	21.715	21.889	17.192	1.629	5.167

V.B₂ 5mg 2日間 經口投與 3例の平均

	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthuren acid	Kynurenic acid
投与前	388	35.931	28.933	18.986	3.044	2.875	0.948
投与時	375	25.967	18.647	15.773	2.504	4.850	1.364

V.B₆ 5mg 3日間 經口投與 2例の平均

	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthuren acid	Kynurenic acid
投与前	354	39.965	24.922	16.059	3.107	4.121	0.432
投与時	242	19.682	15.550	11.038	2.179	4.409	1.145

Folic acid 5mg 3日間 經口投與 2例の平均

	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthuren acid
投与前	269	27.336	23.251	13.140	2.602	6.306
投与時	279	14.254	10.611	17.460	3.312	2.585

V.C 50mg 3日間 經口投與 2例の平均

	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthuren acid	Kynurenic acid
投与前	237	33.541	25.702	18.961	3.009	3.687	0.858
投与時	232	21.106	16.376	13.022	2.149	2.276	1.607

綜合ビタミン剤(Panvitan)1cc 3日間 皮下注射 2例の平均

	尿量cc	Tryptophan	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthuren acid	Kynurenic acid
投与前	274	47.173	32.069	14.657	2.326	2.704	0.906
投与時	262	30.383	20.493	14.130	2.631	2.136	1.096

uren 酸の減少と、Kynurenine 及び Anthranil 酸の増加を認めた。

5) V.C 50mg 3日間經口投與2例の平均では Tryptophan, Indican, Kynurenine 及び Anthranil 酸は何れも減少し、Kynuren 酸は増加を示した。

6) 綜合ビタミン剤 (Panvitan) 1cc を3日間皮下注射した2例の平均では、注射前に比し Tryptophan, Indican の減少と、Kynuren 酸の増加を認めたが、Kynurenine, Anthranil 酸及び Xanthuren 酸の排泄量には變化をみなかつた。

これ等の成績から Tryptophan 代謝系に各種ビタミン、特に V.B₂, V.B₆, 葉酸及び V.C 等が關與することが明らかに認められた。

特に、V.B₂ 投與の場合における Indican, Kynurenine の減少は、先に著者等¹¹⁾が消化器疾患患者に FAD を負荷した際、尿中に排泄される該

物質の減少を P.P.C. で認めた事實に一致した。又 Xanthuren 酸の排泄増加は Henderson⁷⁾ の成績が示す如く V.B₂ 投與により Kynurenine より 3-hydroxykynurenine に代謝され、こゝで V.B₆ の欠乏のため Xanthuren 酸の増加を來たしたものと考えられる。

第3節 Tryptophan 投與時の家兎尿中 Tryptophan 系代謝産物及び V.B₂ 排泄量について

V.B₂ が Tryptophan 代謝系に關與していることは Dalglish¹⁰⁾¹⁷⁾, Henderson⁷⁾, Mason⁸⁾, Porter⁹⁾ 等の報告に見られ、何れも Pyrrole 核の水酸化、或は磷酸化に關與することを述べている。

著者は前節において V.B₂ が Tryptophan 代謝系に影響を及ぼすことを認めたが、更に Tryptophan 攝取時における家兎尿中代謝産物の變動及び V.B₂ 代謝の態度について、正常家兎各2例を普通食及び低ビタミン食で約1週間飼育し、尿中 V.B₂ 排泄量が略と一定となつた後、Tryptophan 0.2g を経口的に連續2日及び3日間投與し、尿中 Tryptophan 系代謝産物の排泄量及び V.B₂ 量を測定した。

図2 図 DL-Tryptophan 0.2g 経口投与時正常家兎尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量の變動

即ち、普通食、低ビタミン食飼育例共に DL-Tryptophan 0.2g 投與により第2圖に示す如く尿中 Tryptophan, Kynurenine, Anthranil 酸及び Kynuren 酸の排泄増加を認めたが、この際低ビタミン食飼育例においては Kynurenine 及び Anthranil 酸の増加が著明であり、Xanthuren 酸も増加を示した。これ等の成績は Henderson⁷⁾, Mason⁸⁾, Porter⁹⁾ 等の報告と一致し、又 Xanthuren 酸の低ビタミン食飼育例における増加は V.B₆ 及び V.B₂ 欠乏動物に Tryptophan を投與して尿中 Xanthuren 酸の排泄増加を認めた

表6 表 Tryptophan 経口投与による家兎尿中 V.B₂ 量の變動

飼 料		普通食(オカラ500g+白菜200g)				低ビタミン食(オカラ500g)			
家兎番号		No. 5		No. 6		No. 3		No. 4	
日	負荷條件	B ₂ 濃度%	總B ₂ 量r	B ₂ 濃度%	總B ₂ 量r	B ₂ 濃度%	總B ₂ 量r	B ₂ 濃度%	總B ₂ 量r
1		54.5		83.9	327.2	18.2	36.4	141.8	482.1
2		64.7	278.2	63.3	291.1	43.4	117.1	69.7	202.1
3		44.5	191.3	70.4	337.9	36.0	57.6	104.0	574.0
4		51.9	238.7	84.6	380.7	17.3	48.5	124.0	446.4
5		75.8	371.4	86.2	344.8	120.0	504.0	151.0	468.1
6	DL-Try. 0.2g投与	49.8	244.0	60.9	249.6	55.2	215.2	79.2	269.2
7	DL-Try. 0.2g投与	90.8	289.5	70.1	280.4	127.0	431.8	139.0	583.8
8	DL-Try. 0.2g投与 (No. 5, No. 3 2日)	45.5	191.1	119.0	523.6	111.0	388.5	33.7	124.6
9		76.9	399.8	58.6	304.7	144.0	374.4	321.0	1316.1
10		72.8	356.7	49.3	256.3	145.0	348.0	80.4	313.5
11		41.6	133.1	66.1	231.3	79.4	238.2	89.7	403.6
12		37.7	139.4	64.4	231.8	104.0	332.8	71.8	380.5
13	L-Try. 0.2g投与	121.0	592.9	78.1	249.9	62.1	248.4	63.1	334.4
14	L-Try. 0.2g投与	72.9	277.0	43.7	146.6	87.0	295.8	76.5	405.4
15		104.0	384.8	58.0	220.4	71.7	308.3	74.2	311.6
16		180.6	668.2	85.0	323.0	79.2	336.2	92.4	388.1

Lepkovsky⁶⁾, Henderson⁷⁾, Dalglish¹⁰⁾¹⁷⁾ 等の報告に見られる如く、食餌中の各種ビタミンの欠乏によるものと考えられる。

一方、尿中 V.B₂ 量の Tryptophan 投與による變動は第6表に示す如く、普通食、低ビタミン食飼育例共に投與中止後の2日間に排泄増加の傾向を認めたが、これは Tryptophan 代謝に V.B₂ が關與し、その大量投與によつて体内における V.B₂ の turn over rate が亢進したことに基づくものと推察される。

第4節 Indole 經口投與時の家兎尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量と、これに及ぼす FAD の影響について。

緒言において述べた如く、著者等¹¹⁾は消化器疾患々者の尿中異常螢光物質についての P.P.C. において、Rf. 0.55 に紫外線下無螢光吸収陰像として認められ、放置すれば酸化されて濾紙上に青緑色の色素斑として發現する物質が FAD の負荷によつて減少することを認め、更にこれが Dalglish 氏による定性反應及び Fluorindal 反應から Indoxyl sulfate, 即ち尿 Indican なることを確認したので、この事實を基礎として生体内 Tryptophan 代謝、特に Indole 核の代謝と FAD の關係について觀察した。

即ち、消化器疾患々者(糖尿病5例、胃癌、脾頭部癌、胆嚢炎、胆石症及び肝硬變症各1例)の24時間尿をトルオール重層防滴下に採取し、一部濾過尿について Indican 量を測定した成績は第8表に示す如くで、總排泄量の平均は 101.0mg 乃至 337.8mg で、第7表にみられる健康者の1日排泄

★7表 健康人尿中 Indican 排泄量。

症 例	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
■	1800	0.129	4.826	86.868
■	1400	0.200	7.600	106.400
■	1300	0.160	6.080	79.040
■	1500	0.100	3.800	57.000
■	1500	0.105	3.990	59.850
■	1700	0.118	4.484	75.830
平 均	1537	0.135	5.130	77.498

★8表 消化器疾患々者尿中 Indican 排泄量

■ (糖尿病)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1900	0.453	17.214	326.4
2	1550	0.532	20.216	314.6
3	1800	0.573	21.774	393.3
4	1700	0.552	21.476	356.4
5	1500	0.522	19.836	298.3
平均	1640	0.526	20.203	337.8

■ (糖尿病)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1500	0.240	9.120	136.8
2	2300	0.217	9.246	189.7
3	1900	0.261	9.918	188.4
4	1700	0.316	12.008	204.1
5	1500	0.256	9.728	145.9
平均	1780	0.258	9.804	172.9

■ (肝硬變症)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1000	0.315	11.970	119.7
2	1350	0.246	9.348	126.2
3	800	0.325	12.350	98.8
4	1200	0.210	7.800	95.8
5	1400	0.230	8.740	122.4
6	1450	0.250	9.500	137.8
7	1800	0.194	7.372	132.7
平均	1543	0.283	9.609	119.1

■ (脾頭部癌)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	600	0.414	15.922	45.5
2	700	0.395	15.010	105.1
3	700	0.404	15.352	107.5
4	900	0.248	9.424	84.8
5	950	0.356	13.528	128.5
6	800	0.302	11.476	91.8
7	900	0.323	12.274	110.5
平均	793	0.349	13.268	103.4

(★8表 消化器疾患々者尿中 Indican 排泄量の續々)

■ (胃癌)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	600	0.657	24.966	150.1
2	600	0.660	25.080	150.9
3	650	0.634	24.092	156.9
4	500	0.778	30.324	115.9
5	400	0.763	28.992	115.3
平均	550	0.702	26.611	147.8

■ (膽嚢炎)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1200	0.478	18.164	217.97
2	1800	0.573	21.774	391.93
3	800	0.491	18.658	149.26
4	1200	0.462	17.556	210.67
5	1800	0.262	10.146	182.63
平均	1360	0.454	17.259	230.49

■ (糖尿病)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1900	0.164	6.232	118.6
2	1800	0.148	5.624	101.1
3	2000	0.216	8.208	160.7
4	1800	0.169	6.422	115.9
5	1800	0.167	6.346	114.4
6	2200	0.148	5.624	123.9
平均	1910	0.169	6.409	122.4

■ (糖尿病)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1200	0.203	7.914	92.7
2	800	0.309	11.742	94.2
3	1000	0.300	11.400	114.4
4	800	0.346	13.148	105.3
5	930	0.260	9.880	92.0
6	1000	0.283	10.754	107.5
平均	955	0.284	10.773	101.0

■ (脾石症)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1450	0.385	14.630	212.1
2	2700	0.206	7.828	164.4
3	2300	0.204	7.752	178.3
4	2100	0.236	8.968	188.3
5	2300	0.242	9.196	211.5
6	2000	0.268	10.184	203.7
平均	2042	0.257	9.759	193.1

■ (糖尿病)

日	尿量cc	吸光度	濃度mg%	總量mg
1	1000	0.649	24.662	246.6
2	800	0.414	13.732	125.9
3	1000	0.510	19.380	193.8
4	650	0.975	37.050	240.8
5	2100	0.386	14.668	308.0
6	1350	0.502	19.076	257.5
平均	1150	0.573	21.761	228.8

量に比して明らかに増加を認めた。これは井、上¹⁸⁾が各種内科的疾患々者 100 例について尿中 Indican 量を測定し、その殆ど總べての例におい

表9 表 消化器疾患患者尿中Indican 排泄量に及ぼすFADの影響(単位mg/day)

症例									
疾患名	糖尿病	糖尿病	糖尿病	糖尿病	胃癌	急性肝炎	糖尿病	慢性胃炎	慢性胃炎
一日	298.3	298.3	83.0	109.4	139.5	102.6	257.5	258.8	136.8
二日	349.6	297.5	128.5	76.4	117.4	94.2	246.6	209.8	121.6
三日 FAD 5mg併用	238.3	240.9	68.5	73.2	50.2	109.4	125.9	82.5	115.9
四日	297.5	340.1	147.1	60.0	150.1	111.0	193.8	213.2	103.7
五日	326.4	348.8	118.6	92.7	150.9	165.3	240.8	108.7	105.6
六日	314.6	360.6	123.9	94.2	156.9	126.5	308.0	122.0	99.6

て増加を認めた成績に一致する。

更に、これら消化器疾患患者にFAD 5mgを負荷した際の尿中Indican量の變動は第9表に見られる如く、一般にIndican排泄量は減少し、特に1日排泄量の多いものにその減少が著明であつた。

次いで、低ビタミン食飼育家兎4例にIndole 50mgを経口投與し、その2例に同時にFAD 2mgを併用負荷した際における尿中Indican排泄量の時間的消長は第10表の如く、Indole投與後3時間で24時間排泄Indican量の大概70%が排泄され、更にIndole單獨投與例では12時間後に尙かなり

表10 表 Indole 経口投與家兎尿中Indican排泄量の時間的推移(単位mg)

Indole 50mg 單獨投與例

時間 No.	3時間	6時間	12時間	24時間	總計
N0.2	74.882	7.212	11.284	6.212	99.590
N0.3	67.364	6.475	17.946	5.495	97.280
平均	71.123	6.844	14.615	5.854	98.435

Indole 50mg 及び FAD 2mg 併用投與例

時間 No.	3時間	6時間	12時間	24時間	總計
N0.4	47.856	6.475	1.447	3.076	58.854
N0.5	65.213	7.514	5.188	3.973	81.888
平均	56.535	6.995	3.318	3.525	70.371

の排泄を認めたのに比して、FAD併用例では大部分が3時間内に排泄された。且つ、後者の24時間尿中總Indican量は前者に比し減少を認めた。

又、普通食飼育家兎2例、低ビタミン食飼育家兎1例を用いて、同一家兎にIndole 50mg單獨投與と、Indole 50mgと、同時にFAD 2mgを併用投與せる際の尿中Indican排泄量の消長は第11表に示す如く、普通食飼育例では低ビタミン食飼育例に比しIndole投與後のIndican排泄量は少なく、又兩者3例共にFAD併用時の尿中Indican排泄量はIndole單獨投與時に比して減少を示し、更に投與翌日の尿中Indican量は略と投與前値を示した。

正常家兎にIndole 50mgを経口投與した場合の

表11 表 Indole 経口投與家兎尿中Indican排泄量とFAD併用時の變動(単位mg/day)

実験日	飼育条件	No.	No. 4 !	No. 5 !	No. 6 Δ
1			16.925	20.626	12.985
2			11.928	27.504	15.808
3	Indole 50mg		86.336	83.767	
4			20.277	13.239	12.654
5	Indole 50mg FAD 2mg		52.455	60.401	84.132
6			10.458	14.592	29.685
7	Indole 50mg		75.635	86.412	123.728

! 普通食飼育家兎 Δ 低ビタミン食飼育家兎

尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量は第12, 13表に示す如く, Indole 投與により尿中 Indican 及び Anthranil 酸の排泄増加を認めた。この際にも, 普通食飼育例では Indole 投與後の Kynurenine 及び Anthranil 酸の排泄量は低ビタミン食飼育例に比して明らかに低値を示した。

次に, Indole 50mg 経口投與と同時に FAD 2

表12 普通食飼育例における Indole 50mg 経口投与時の尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量 (単位 mg/day)

実験番号	尿量cc	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	400	121.600	12.446	0.972	5.400	2.040
2	460	76.388	4.048	0.558	5.750	2.700
3	410	84.329	3.428	0.701	4.510	0.738
4	200	86.336	10.208	3.954	1.100	0.600
5	440	83.767	7.744	4.384	4.180	0.660
6	500	108.490	5.500	2.693	2.750	
7	400	105.336	6.512	1.440	2.800	0.300
8	480	96.672	9.293	4.241	3.840	1.512
9	320	91.686	10.701	2.318	3.520	1.520
平均	401	94.951	7.764	2.362	3.761	1.259

表13 低ビタミン食飼育例における Indole 50mg 経口投与時の尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量 (単位 mg/day)

実験番号	尿量cc	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	440	123.728	19.941	5.966	1.320	1.716
2	350	125.020	16.478	4.400	7.350	1.056
3	385	99.777	25.749	2.541	0.770	1.328
4	200	91.200	12.408	3.900	1.800	1.110
5	240	95.760	13.306	4.306	1.680	1.224
6	390	98.553	15.444	4.329	4.290	1.580
7	410	91.922	19.122	4.096	9.840	2.153
8	400	95.760	17.072	4.084	3.200	1.500
9	310	101.308	15.822	2.465	3.255	1.395
10	220	103.580	25.362	3.439	1.870	0.990
11	340	132.042	11.968	1.997	5.040	1.122
平均	335	105.332	17.515	3.684	3.674	1.379

表14 普通食飼育例における Indole 50mg と FAD 2mg 併用投与時の尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量 (単位 mg/day)

実験番号	尿量cc	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	180	56.240	1.426	0.405		0.621
2	600	84.132	6.336	1.674	9.000	0.810
3	500	44.080	5.500	3.248	5.000	2.250
4	410	46.740	4.690	2.472		5.305
5	290	52.455	3.828	1.531	5.220	0.940
6	520	76.076	5.491	1.544	4.160	7.722
7	740	81.548	8.140	3.885	5.500	2.110
8	200	75.620	9.328	1.239	2.000	0.480
9	420	57.456	5.914	2.205	3.990	1.827
10	400	60.040	4.752	2.436	5.200	1.140
11	460	62.753	4.250	1.435	8.050	0.138
平均	429	63.376	5.423	2.007	5.347	2.104

表15 低ビタミン食飼育例における Indole 50mg と FAD 2mg 併用投与時の尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量 (単位 mg/day)

実験番号	尿量cc	Indican	Kynurenine	Anthranilic acid	Xanthurenic acid	Kynurenic acid
1	350	85.120	15.554	4.064	4.375	2.730
2	340	73.902	16.157	3.315	11.050	0.233
3	350	78.470	11.550	2.426	0.175	1.575
4	270	65.664	13.068	4.026	2.700	2.916
5	320	85.120	11.405	2.544	1.920	1.632
6	300	60.648	11.880	2.430	1.800	1.260
7	280	72.352	13.059	3.763	1.820	1.092
8	320	75.635	11.264	2.899	3.520	0.960
9	280	51.072	12.812	2.965	3.100	2.688
10	250	77.900	12.210	2.865	2.375	1.239
平均	306	72.588	12.896	3.129	3.184	1.633

表16 Indole 経口投与による普通食飼育例尿中 Tryptophan 系代謝産物の排泄量の増加と FAD の影響

□ 正常時
▨ Indole 50mg 投与時
■ Indole 50mg FAD 2mg 併用投与時

表17 Indole 経口投与による低ビタミン食飼育例尿中 Tryptophan 系代謝産物の排泄量の増加と FAD の影響

□ 正常時
▨ Indole 50mg 投与時
■ Indole 50mg FAD 2mg 併用投与時

mgを皮下注射した場合の尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量は第14, 15表及び第3, 4 図に示す。即ち, 普通食飼育例, 低ビタミン食飼育例共に Indican 排泄量は Indole 單獨投與に比して著明に減少し, Kynurenine 及び Anthranil 酸は僅

かに減少し, Xanthuren 酸及び Kynuren 酸は略く正常値を示した。

これ等の成績から, 消化器疾患々者の尿中 Indican 排泄量は健康人に比して一般に増加を示すことを知り, 又FADの負荷により患者尿中 Indican 排泄量は減少を示したが, このことは先に石黒, 小林及び著者等¹¹⁾が消化器疾患々者の尿についてのP.P.C.において Indican がFADの負荷によつて減少することを認めており, これを定量的に証明し得たものとする。

又, 家兎における Indole 投與の成績については Olvet, 百瀬, 庄司, 加藤並びに Böhm 等の研究があるが, 最近 Schayer¹⁹⁾は N¹⁵を有する Indole を白鼠に経口投與して, その大部分が Indole 核の完全な型, 即ち恐らくは Indole として24時間内に尿中に排泄され, 極く一部の Indole が破壊されることを認め, 同時に糞便中に排泄される Indole の少ないことから, 経口投與された Indole の腸管からの吸収は非常に良好であると述べている。著者の実験においても, 経口投與された Indole は速かに吸収され, 約3時間にしてその投與量の50乃至60%が Indican として尿中に排泄され, 投與翌日の24時間尿中 Indican 量は投與前値を示すこと, 及び投與 Indican に對する Indican 排泄量の割合は約70%であること等, 何れも Schayer の成績と同様であつた。この際FAD併用投與例では3時間迄に24時間 Indican 排泄量の80%が排泄され, 以後の排泄は少ないのに比し, Indole 單獨投與例では12時間後にも尚かなりの排泄を認めた。このことはFADが肝における Indole から Indican への酸化を促進することによるものとする。

又, Indole の経口投與と同時にFAD負荷した場合に Indican の排泄が減少を示すことは, Indole の投與によつて Anthranil 酸が増加することからも, 生体内において特に肝の Indican 生成がFADの關與によつて促進されると共に, 生成された Indoxyl がFADにより直接的にか, 或は酵素系の共軛のもとに更に酸化されて, 坂本等³⁾の Indole 分解菌による成績の示す如く, 或

は Pyrrole 核の開裂を來たすことによるものと推察される。

第5節 白鼠における血液及び2,3臓器中 Tryptophan 系代謝産物及び Indole 負荷時の變動について。

家兎に Indole を投與した場合, FADの負荷により Indole の酸化が促進されること及び尿中 Indican の排泄が減少することを認めたので, 更に生体内における Indole 代謝とFADの關係を検索する目的で, 白鼠を用い, 50mg% Indole Alcohol 溶液 0.1cc を皮下注射し, その血液及び肝, 腎, 肺内 Indican 量及び肝における Tryptophan, Kynurenine 及び Anthranil 酸量を經時的に測定し, 併せてFAD 500γ 投與の影響を観察した。

表5 白鼠に50mg% Indole Alcohol 溶液を皮下注射し, 肝, 腎, 肺中の Indican 量の時間的推移とFADの影響

表6 白鼠に50mg% Indole Alcohol 溶液を皮下注射し, 肝中の Tryptophan 系代謝産物量の時間的推移とFADの影響

その成績は第 5, 6 圖に示す。即ち、血液中 Indican 濃度は Indole 投與により著明に増加し、1 時間で最高値を示したが、FAD 併用例では投與後 30 分で最高値を示し、以後減少の傾向を辿るも、兩者共に 3 時間後においても尙正常値に復さなかつた。

肝の Indican 量も同様の傾向を示したが、FAD 併用例においては 1 時間後に略と正常値に復した。

腎及び肺の Indican 量は Indole 單獨投與例では 3 時間後に最高値を示し、FAD 併用投與例では 1 時間で最高値に達し、以後減少の傾向を認めた。

一方、肝の Tryptophan 量は Indole 單獨投與例及び Indole, FAD 併用投與例共に正常に比し増加し、且つ FAD 併用例は稍と低値を示し、30 分を最高として以後減少するが、Indole 單獨投與例では 3 時間に至るも尙高値を持続した。又 Kynurenine 量は FAD 併用例で僅かに増加し、Anthranil 酸量は兩例共に正常より稍と増加の傾向にあつた。

これ等の成績からも負荷された Indole の肝における抱合酸化が FAD の關與によつて促進され、速かに尿中に排泄されることを窺い得た。又、肝における Tryptophan 量の増加に關しては、既に Umbreit²⁰⁾, Bonner, Gordon 等は Neurospora が Indole 及び Serine より Tryptophan を生合成することを認めていることから、或は生体内において Indole より生成されたものとも推察されるが、Tryptophan の測定に際して、Indole がその定量値に影響を及ぼすので、この点、更に検討を要するものと思ふ。

肝 Kynurenine の FAD 併用例における増加は生成 Indoxyl が FAD の關與によつて更に Indole 核の酸化を受け、Alanine の共存により Kynurenine に代謝されたものと考えられ、又 Anthranil 酸の増加も亦、内田、坂本³⁾等による Indole 分解経路の存在を想起せしめる。

第 4 章 總括及び結論

著者は正常家兎及び正常白鼠を用い、家兎尿

中、白鼠血液並びに 2, 3 臓器中の Tryptophan 系代謝産物を測定し、その代謝系に及ぼす 2, 3 ビタミンの影響、並びに Indole 投與時の變動とそれにおける FAD 負荷の影響等について觀察したが、その實驗成績を總括すれば次の如くである。

1) 正常家兎尿中 Tryptophan 系代謝産物排泄量は個体差、日差共にかなりの變動を示すが、食餌による影響は更に著明で、食餌中の各種ビタミン、特に V.B₂, V.B₆, 葉酸及び V.C 等が關係することを知つた。

2) 家兎に Tryptophan を投與すれば尿中 V.B₂ 量は投與中止後の 2 日間に増加を示した。

3) 消化器疾患々者の尿中 Indican 排泄量は、一般に健康者に比して増加を認めると共に、FAD の負荷により減少することを定量的に確認した。

4) 家兎に Indole を經口投與すれば尿中 Indican 及び Anthranil 酸の排泄増加を認め、更にこの際 FAD の併用投與は Indole より Indican への酸化を促進し、且つ生成 Indican を速かに尿中に排泄せしめること、及び Indican 排泄量は FAD 投與によつて減少することを認めた。

5) 白鼠に Indole を投與すれば、その血液、肝、腎及び肺の Indican 量は増加するが、その際 FAD を併用投與すれば血液及び肝の Indican 濃度は早期に上昇し、以後速かに減少する。腎及び肺においても略と同様の傾向を認めた。一方、肝の Tryptophan, Kynurenine 及び Anthranil 酸は何れも Indole 投與により増加の傾向を認め FAD が Indole 核の酸化に關與することを知つた。

以上の成績から、V.B₂, 特にその活性型たる FAD と Indole 核代謝との關係を考察するに、Tryptophan の異常代謝産物たる Indole は FAD の關與により、その大部分は速かに酸化せられて Indican として尿中に排泄されると共に、第 7 圖に示す如く一部は正常なる Tryptophan の代謝系に復歸するものと思われる。

図7 生体内Tryptophan代謝系とFAD

(本論文の要旨は第42回日本消化機病學會總會及び第9回日本ビタミン學會總會において発表した)。

主要文献

- 1) 古武, 白井: Z. für physiol. Chem. 295:160, 1953. — 2) Beadle, G.W., Mitchell, H.K., and Nyc, J.F.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 33:155, 1947. — 3) 内田, 坂本, 市原: Med. J. Osaka Univ., 3:477, 1953. — 4) Kotake Yahito, Inada Toshiro: J. Biochem. (Japan), 40:287, 291, 1953. — 5) Wood, W.A., Gunsalus, I.C., Umbreit, W. W.: J. Biol. Chem., 170:313, 1947. — 6) Lepkovsky, S., Roboz, E., and Haagen-Smit, A.J.: J. Biol. Chem., 149:195, 1943. — 7) Henderson, L.M., Weinstock, I.M., and Ranasarma, G.B.: J. Biol. Chem., 189:1, 19, 1951. — 8) Mason, M.: J. Biol. Chem., 201:513, 1953. — 9) Porter, C.C., Clark, I., and Silber, R.H.: Arch. Biochem., 18:339, 1948. — 10) Charconnet-Harding, F., Dalglish, C.E., and Neuberger, A.: Biochem. J., 52:3, 1952. — 11) 小林, 寺島, 石黒, 友田: 日本消化機病學會第9回東海地方會, 1955. — 12) Eckert, H.W.: J. Biol. Chem., 148, 205, 1943. — 13) Meiklejohn, A.P., and Cohen, F.P.: J. Lab. Clin. Med., 27:949, 1942. — 14) 谷, 井本, 前田: 和歌山醫學, 6:3, 39, 1956. — 15) Glazer, H.S., Mueller, J.F., Thompson, C., Hawkins, V.R., and Vilter, R.W.: Arch. Bioch. and Biophysics, 33:243, 1951. — 16) 八木: ビタミン, 6:528, 1953. — 17) Charconnet-Harding, F., Dalglish, C.E., and Neuberger, A.: Biochem. J., 53:513, 1953. — 18) 井上: 朝鮮醫學會雜誌, 23:8, 41, 1933. — 19) Schayer, R.W.: J. Biol. Chem., 187:177, 1950. — 20) Umbreit, W.W., Wood, W.A., and Gunsalus, I. C.: J. Biol. Chem., 165:731, 1946.