文 献

- 1) 宮木, 山岸: 薬誌. **75**, 43 (1955).
- 2) 宮木, 山岸: 同上. **76**, 433 (1956).
- 3) 宮木: 第11回日本薬学会 (同講演要旨 p. 286) (1958).
- 4) 野本, 並木: 農化. **28**, 727 (1954).
- 5) 増尾, 岡林: 塩野義研究所年報 **3**, 101 (1953).
- 6) J. Collie, et al.: J. Chem. Soc. **65**, 258 (1894).
- 7) H. Precht: Jahresbericht. 707 (1878).
- 8) Genther.: Zeitschrift. 9 (1866).
- 9) 後藤: 薬誌. 投稿中.
- 10) S. Iguchi, et al.: Chem. Pharm. Bull. **7**, 323 (1959).
- 11) 松村, 井口, 外: 薬剤学 **19**, 24 (1959).
- 12) 井口: 薬剤学 **20**, 10 (1960).
- 13) 井口: 第14回日本薬学会 (同講演要旨 p. 61) (1961).
- 14) 後藤, 外: 第14回日本薬学会発表, 薬剤学投稿中 (1961).
- 15) 久恒: 第14回日本細菌学会九州支部総会 (1961).
- 16) 八木: ビタミン **7**, 874 (1953).
- 17) 山岸, 外: 第13回日本薬学会 (同講演要旨 p. 136 (1960)).

食品の保存剤の生体内変化について

(昭和36年10月30日受理)

塚 元 久 雄*

Metabolic Fate of Food Preservatives

Hisao TSUKAMOTO

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University : Katakasu, Fukuoka)

食品の保存剤として, わが国において使用許可されているもので, 生体内変化の研究の行なわれているもの, すなわち benzoic acid, salicylic acid, *p*-hydroxybenzoic acid ester, methylnaphthoquinone, nitrofurazone 等の生体内における運命について述べる.

Benzoic acid

benzoic acid が生体内において glycine と結合し hippuric acid になることは古くより知られている. また glucuronic acid と結合し benzoylglucuronic acid として排泄されることもすでに明らかである. 一般に草食動物は benzoic acid をほとんど全く hippuric acid として排泄するが, 肉食動物ではある条件では hippuric acid とほとんど同量の benzoylglucuronic acid が排泄する. 爬虫類でも glucuronic acid 結合をなす. 人では benzoic acid を比較的大量に与へると, かなり多くの benzoylglucuronic acid を排泄するが, 少量与へたときにはほとんどが hippuric acid として排泄される¹⁾. 昆虫類もまた hippuric acid を排泄する. また鳥類では一般に ornithine と結合して ornithuric acid を排泄するといわれている²⁾. 最近 Williams らの研究によるとと鶏³⁾は benzoylglucuronic acid を排泄し, かつ同氏の研究の対象とされた鳥類はいずれも glucuronic acid 結合をなすことを明らかにしている⁴⁾. また pigeon, wood pigeon, barbery pigeon 等鳩類では orni-

thuric acid を排泄せず hippuric acid を排泄するという興味ある報告をなしている⁴⁾. 一方哺乳類でもネコは⁵⁾ hippuric acid のみで benzoylglucuronic acid は排泄しないことも指摘している. 以上総括し Chart 1 に図示する.

Chart 1.

hippuric acid の生体内合成については目下考えられている機構は次のごとくである⁶⁾. すなわち benzoic acid が ATP により adenybenzoate となり, これに coenzyme A が関与し, 活性型の benzoyl-coenzyme A となる. これと glycine とが肝に存在する glycine-N-acylase⁷⁾ なる酵素により体内合成される. その経過

* 九州大学医学部薬学科: 福岡市堅粕

は次のとおりである。

benzoylglucuronic acid も一般の glucuronide の体内合成として認められている方法により行なわれるものと考えられる⁸⁾。肝に存在する uridine diphosphate glucuronic acid より glucuronyl transferase なる酵

素の働きにより benzoic acid に glucuronic acid を移動せしめ benzoylglucuronic acid を生成する。

Salicylic acid

salicylic acid の生体内変化については多くの研究がなされており、現在知られている代謝物で構造の明らかなのは Table 1 のごとくである。これらは未変化の salicylic acid を含めて総てが単一動物の尿に排泄されるわけではなく、ある動物または他の動物の尿に排泄されると報告されたもの総ても挙げたものである。

Table 1.

多くの動物では salicylic acid の大部分は未変化で排泄され、同種の動物でも代謝物の割合は不規則である。未変化物以外に salicyluric acid, gentisic acid, salicylglucuronides が尿中に排泄されることは知られている。最近 Williams ら⁹⁾により salicylglucuronide には二つの型があることや Bray ら¹⁰⁾により 2:3-dihydroxybenzoic acid, また Dumazart ら¹¹⁾により 2:3:5-trihydroxybenzoic acid が排泄されることが報告されている。しかし硫酸エーテル結合については明らかでない。

Alpen ら¹²⁾の報告によると、人は未変化物, salicyluric acid, gentisic acid, ether 型および ester 型 glucuronide の排泄が認められ、犬も同様ではあるが ester 型 glucuronide は排泄しないという。

salicylic acid の glucuronide については上記のごとく Alpen らが ¹⁴C-label せる salicylic acid を用い、人尿に ether ならびに ester の両型の glucuronide の存在することを明らかにしているが、それらの単離には成功していない。Robinson, Williams¹³⁾ は人尿から salicylic acid の ester glucuronide を誘導体として単離に成功したが ether 型の glucuronide は単離し得なかった。また彼らは salicylic acid 投与家兎尿から

は人の場合のごとく glucuronide 誘導体を結晶として単離し得なかった。私ら¹⁴⁾は家兎を用い salicylic acid 投与尿から ether 型 glucuronide を誘導体として単離し、その合成を行ない明らかにした。

p-Hydroxybenzoic acid ester

p-hydroxybenzoic acid ester 類の生体内変化の研究は今日まで行なわれていないが、その基本物質の *p*-hydroxybenzoic acid については古くから研究があり、人および犬等の投与尿から未変化物および *p*-hydroxyhippuric acid が単離されている¹⁵⁾。最近 Bray ら¹⁶⁾は 3,4-dihydroxybenzoic acid, Hartles, Williams¹⁷⁾ は *p*-carboxyphenyl sulfate の排泄を認めている。しかし予測される二つの glucuronide すなわち ether 型および ester 型の単離については報告されていない。Quick¹⁸⁾は *p*-hydroxybenzoic acid の二つの活性基 hydroxyl- および carboxyl 基に glucuronic acid が結合した diglucuronide を犬尿より認めている。食品保存剤として使用される *p*-hydroxybenzoic acid の alkyl ester 類が体内で ester 結合が切れて *p*-hydroxybenzoic acid になることは当然想像し得るので、私ら¹⁹⁾は *p*-hydroxybenzoic acid alkyl ester の生体内変化の研究を行なうと同時に *p*-hydroxybenzoic

acid についても再検討し、後者投与尿より *p*-hydroxy-hippuric acid と少量の ether glucuronide および ester glucuronide を誘導体として単離することができた。*p*-hydroxybenzoic acid の ester として methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- の各 ester を用いたが、いずれも *p*-hydroxybenzoic acid の代謝物を得た。その概略を述べると *p*-hydroxybenzoic acid およびその ester 類は一般に 24~48 時間以内で大部分が排泄され、このうち *p*-hydroxybenzoic acid が投与後 6 時間以内に約 60%, 10 時間以内に約 80% 以上の排泄をみた。ester の場合は methyl ester は 10 時間以内に約 75% が排泄されるが、ethyl-, propyl-, butyl- と高級化するほど若干その排泄が遅くなる傾向がある。代謝物の量的関係 (投与量 400~800 mg/kg) をみると *p*-hydroxybenzoic acid では 55~62% が未変化で glycine 結合体は 8~14%, glucuronic acid 結合体が約 10% で、この場合 ester 型結合体が ether 型結合体より若干多い。また硫酸結合体は 4~6% である。一方 alkyl ester の場合は排泄される遊離型の *p*-hydroxybenzoic acid は 32~43%, glycine 結合体が 6~21%, glucuronic acid 結合体は 7~24% で、このうち

ether 型が ester 型結合体より一般に多い傾向がある。硫酸結合体は 6~13% である。しかし個々の alkyl ester 間には少々差異が認められる。methyl ester の場合は glucuronic acid 結合体、特に ether 型 glucuronide が非常に多く見出されるが、butyl ester の場合は glucuronide よりむしろ glycine 結合体が多く排泄された。*p*-hydroxybenzoic acid とその alkyl ester との代謝を比較するとき、そこに二つの差異が認められる。その第 1 は特に *p*-hydroxybenzoic acid とその methyl ester との比較において著しいが、glucuronic acid の二つの結合型、すなわち ester および ether 両型の結合形式において、*p*-hydroxybenzoic acid の場合はその両型の排泄の合計量約 10% のうち、ester 型、ether 型の排泄の比が 4~1:1 の割合で ester 型が多いのに対し、methyl ester の際は両型合計量約 23% のうちその比が 1:3~6 で圧倒的に ether 型が多い点である。その第 2 の差は遊離型の *p*-hydroxybenzoic acid の排泄量が alkyl ester の場合は 32~42% 程度であるに対し *p*-hydroxybenzoic acid の場合は 55~62% の多きに達している。次に上記を総括して図示する (Chart 2)。

Chart 2.

[H. Tsukamoto and S. Terada : Chem. Pharm. Bull. 8, 1066 (1960); ibid. (in press)]

Methylnaphthoquinone

menadione の名でビタミン K 作用を有する合成品でビタミン K₃ として知られ、カビを防止する作用強く防黴剤として使用されている。

Richert²⁰⁾によると 2-methyl-1:4-naphthoquinone はラッテ、家兎において一部還元されて 1:4-dihydroxy-2-methylnaphthalene となり、glucuronide やエーテル硫酸となって排泄されるという。後者の結合は 1 位に硫酸結合をなす。

Shemiakin, Schukina²¹⁾ によると、人および犬ではキノン核が酸化により開裂して phthalic acid となることを尿より単離して証明している。

Chart 3.

Nitrofurazone

nitorofurazone は魚肉ねり製品、あん類等に使われている。この生体内代謝については Paul ら²²⁾が行っているが、いまだ明確ではない。ただ未変化物を尿より単離され、光学分析から nitrofurazone の還元物質、すなわち hydroxyamino- (VII) あるいは amino-furaldehyde semicarbazone (VIII) または両者の存在を想定

し、また Austin²³⁾が nitrofurazone を化学的還元によって得た glyoxylopropionitrile semicarbazone と同一のものも排泄されていると報告している。いずれにしろ、いまだ明確な代謝物を捕足していない。Paul は nitorofurazone の代謝過程を次図 (Chart 4) のごとく想定している。

Chart 4.

(H. E. Paul et al. (1960))

文 献

- 1) A. Magnus-Levy: Biochem. Z. **6**, 502 (1907); H. D. Dakin: J. Biol. Chem. **7**, 103 (1909-10).
- 2) M. Jaffe: Ber. deut. chem. Ges. **21**, 3458.
- 3) B. C. Baldwin, D. Robinson, R. T. Williams: Biochem. J. **71**, 638 (1959).
- 4) B. C. Baldwin, D. Robinson, R. T. Williams: Biochem. J. **76**, 595 (1960).
- 5) D. Robinson, R. T. Williams: Biochem. J. **68**, 23 (1958).
- 6) H. Chantrenne: J. Biol. Chem. **189**, 227 (1951); D. Schachter, J. V. Taggart: J. Biol. Chem. **203**, 925 (1953).
- 7) D. Schachter, J. V. Taggart: J. Biol. Chem. **208**, 263 (1954).
- 8) I. D. E. Storey, G. J. Dutton: Biochem. J. **57**, 275 (1954); ibid. **59**, 279 (1955); J. Axelrod, J. K. Inscoe: Nature **179**, 538 (1957).
- 9) D. Robinson, R. T. Williams: Biochem. J. **62**, 23 (1956).
- 10) H. G. Bray, W. V. Thorpe, K. White: Biochem. J. **46**, 271 (1950).
- 11) C. Dumazert, M. E. Ouachi: Ann. pharm. franc. **12**, 723 (1954).
- 12) E. L. Alpen, H. G. Mandel, V. W. Rodwell, P. K. Smith: J. Pharmacol. **102**, 150 (1951).
- 13) D. Robinson, R. T. Williams: Biochem. J. **62**, 23 (1956).
- 14) H. Tsukamoto, K. Kato, K. Tatsumi: Chem. Pharm. Bull. **5**, 570 (1957).
- 15) E. Baumann, E. Herter: Z. physiol. Chem. **1**, 244 (1877-78); C. P. Schatten: ibid. **7**, 23 (1882-83); A. J. Quick: J. Biol. Chem. **97**, 403 (1932).
- 16) H. G. Bray, W. V. Thorpe, K. White: Biochem. J. **46**, 271 (1950).
- 17) R. L. Hartles, R. T. Williams: Biochem. J. **43**, 296 (1948).
- 18) A. J. Quick: J. Biol. Chem. **97**, 403 (1932).
- 19) H. Tsukamoto, S. Terada: Chem. Pharm. Bull. **8**, 1066 (1960); ibid. (in press).
- 20) D. A. Richert: J. Biol. Chem. **189**, 763 (1951).
- 21) M. M. Shemiakin, L. A. Schukina: Nature **154**, 513 (1944).
- 22) H. E. Paul, V. R. Ells, F. Kopko, R. C. Bender: J. Med. pharm. Chem. **2**, 563 (1960).
- 23) F. L. Austin: Chem. & Ind. 523 (1957).