111. 湊 顯, 田中健太郎: ヨードカゼインの研究 (第2報)

Akira Minato and Kentaro Tanaka: Studies on Iodocasein. II.

(Pharmaceutical Faculty, Chiba University)

甲状腺有効物質チロキシンは生体内で先ずチロジンからデヨードチロジンが出來、次でデヨードチロジン2分子から生成されると云われていたが、生体外実験で此の仮説が明かにされた。即ち Abelin¹⁾ がヨード化した蛋白質の甲状腺類似作用を初めて報告し、Ludwig, Mutzenbecher²⁾ はヨードカゼインの製法を詳述し、此の物質は有機ヨード6~8%を含み、蝌蚪の形態変化試験は陽性である事を述べ、尙アルカリ加水分解に依て結晶性物質を分離し其の融点、窒素含有量、吸収スペクトル等が合成チロキシンの夫等と一致する事を実験し、又母液中よりヨードチロジンを分離した。Reinecke, Turner³⁾ は製法中ヨード添加量の増減に依て生ずるヨード含量と生理的効果の關係を述べ、蛋白中チロジン1分子に対し2原子のヨードを置換するに当りチロジン1 mol 毎にヨード4.5~5.0 原子を添加してヨード含量7.22%のヨードカゼインを製し、これ以上のヨード化は却て効力の減弱を來すと稱している。生理試験には蝌蚪の体長測定、モルモットの酸素消費量及体重減少の測定等を行つた。Bahman, Schahrokhi⁴⁾ はカゼインのヨード化後70°, 20時間保温する事に依り從來の4倍強力な製品を得たとし、蛋白中チロジン1 mol に対しヨード2原子を置換するようにヨードを添加したとき最強で、チロジン5.65%を含むミルクカゼインを原料として製したヨード含量7.55%製品が最強の生理反應を示し、其の効力はチロキシンの8.5%であると報告している。後 Reinecke, Turner⁵⁾ はヨードカゼインを水酸化バリウムで加水分解して原料100 g よりチロキシンの同一物質を385~424 mg 分離した。又ヨードカゼインを硫酸及ブタノール混液で加水分解を行い1-チロキシンの得たが、これはラセミ型の2倍効力があると述べている。更に又ヨードカゼインを水酸化バリウムで加水分解後ブタノール抽出でチロキシンを分離したが、原料ヨードカゼイン量に匹敵する生物試験効果を示した。尙デヨードチロジン2分子の酸素結合を行つて1分子のチロキシンを形成するに当り、酸素の接觸を良くするために強く攪拌する事が必要であり、此の際マンガン酸化物が触媒的に作用して能率を高めるとし、デヨードチロジンをpH 9.6~9.4 NaOH 液に溶解しMn₂O₄ を触媒として60°, 20時間の攪拌に依り0.85%のチロキシンの得ている。以上今日迄の報告に於てヨードカゼインの製法とヨード含量の關係を明瞭に示したものはなく、如何にして一定ヨード含量の製品を得るかに就ては何ら明かにされていない。

曩に吾々は本研究第1報⁶⁾ に於てヨードカゼイン甲状腺作用の追試成績を報告した。

製品番号	原 料	添加ヨード量	透 析		收 量	ヨード含有量%		生物試験
	g	g	回 数	時 間	g	有機性	無機性	効力單位
I	100	10	2	100	89	6.85	0.55	3
II	"	15	"	"	91	7.55	0.31	1
III	"	"	"	"	93	7.73	0.24	2
IV	"	20	"	"	90	9.22	0.20	4
V	"	"	"	"	87	9.20	0.51	5
VI	"	"	1	50	95	8.64	0.86	—
VII	"	"	"	"	"	8.81	0.96	—

此の試験に於て無機ヨード含量0.5%以上を含む製品は顯著に蝌蚪の甲状腺作用を障害し且毒性に作用した事から、生物学的効力を向上させ且無害にするために無機性ヨードを完全に除去する必要を感じた。

1) Chem. Zentr. 1933, II, 2416.

2) Ztschr. physiol. Chem. 244, IV [1936]; 258, 195 [1939].

3) J. Biol. Chem. 143, 285 [1942].

4) J. Biol. Chem. 147, 115 [1943].

5) J. Biol. Chem. 149, 553; 563 [1943]; ibid. 161, 599; 613 [1945]; ibid. 162, 162; 369 [1946].

6) 昭和23年10月日本薬剤師協会創立記念学術講演大会に於て講演。

従来蛋白体中に混在している無機イオンを完全に除去する事は一般に困難とされている処で、第1報の試験に於ける如く従来の透析法では膀胱膜中に粗ヨードカゼインを入れ、流水の下に100時間においてもヨードカゼイン中の無機ヨード含量を0.2%以下にする事は殆ど不可能であつた。又此の際終末点をみるのに透析液の一部を採り酸化して遊離ヨード反應を検するのは甚だ明確を欠き、透析後酸性として析出した沈澱を更にエタノール洗滌を行つても脱ヨードの目的を達する事は出来なかつた。Reinecke, Turner³⁾は透析前後のヨード含量を述べているが特に無機ヨードの定量は行つていない。吾々はヨードカゼインの精製に当り電氣透析器を組立て、脱無機ヨードを試みたが、これに依てヨードカゼイン透析の難点を解決し、透析時間を短縮して透析能率を高め、且透析経過の目標を電流計指示に置く事に依て正確に脱無機ヨードの目的を達する事を得たのである。

透析器は10×10×20cmの木製箱で、膀胱膜の隔膜 a を以てA, B, Cの三室に分ける。A, C両室の内容800 cc, B室は500 ccとする。隔膜より約2 cmの距離にA, C内に夫々極板 d を備える。先ずA, C両室内

第 1 図

に流水を通しておき、B室内にアルカリに溶解した粗ヨードカゼインの5%液(pH 10)を入れ、よく攪拌し乍ら直流100 volt, 3 ampを通ずるとB室内の無機イオンは隔膜を通してA, C室の極板に引かれ、次で流水のため絶えず外部へ流出する。此の際蛋白の電荷せるものも極に引かれるが隔膜のためB室内に止り、攪拌のためにB室内の濃度は常に平均している。

斯くしてB室内に無機イオンが残留する限り電流が通じ、而も電流の強さはB室内の無機イオンの量に比例して電流計に表示される。従て電流計指示が0に近づくに従てB室内は蛋白溶液のみになつて行く。又pHは7に近づいて行く。即ち1時間後1.4 amp, 2時間後0.9 amp, 5時間後0.5 amp, 10時間後0.3 amp等と指示された。(第1図)。そこで必要指示点で電流を切り、透析液を採り稀硫酸にてpH 4.0~4.2

としてヨードカゼインを析出せしめ濾過し室温にて減圧乾燥する。

同一原料カゼインから同一條件で製した粗ヨードカゼインを此の方法に従て透析を行い、0.45 amp, 0.4 amp, 0.35 amp, 0.3 ampの製品を得て其の性質を検討した。

製品番号	原 料	透析時間	透 析 終 了 時		收 量	ヨード含有量%	
	g		amp	pH		有 機 性	無 機 性
I	25	6	0.45	8.2~7.6	60~70	6.26	0.02
II	"	"	"	"	"	6.20	0.024
III	"	7	0.4	"	"	5.95	0.029
IV	"	"	"	"	"	5.84	0.03
V	"	"	"	"	"	5.83	0.004
VI	"	"	"	"	"	5.74	0.029
VII	"	9	0.35	7.8~7.4	"	5.28	0.03
VIII	"	"	"	"	"	5.23	—
IX	"	10	0.3	7.6~7.4	"	4.82	0.029
X	"	15	"	"	"	4.61	0.021

即ち無機ヨードを含むものでも0.02~0.03%以下になつていて、162匹の蝌蚪を使用して形態変化作用を試験した際に、前報と同濃度の検体6000乃至12000倍浮游液で試験したのであるが、障害又は毒性作用は全然認

第 2 図

第 3 図

第 4 図

められなかつた。却て各製品共生理的効力は非常に強くなつて居り、ヨード含量の最も少い 4.61 % 製品でも生理的効力は局方甲状腺末よりも強く現われた (第 2 図)。此の局方甲状腺末は前報に於て効力順位 1 の 7.55% 製品よりも強力であつたものである。従て無機ヨードの除去が如何に重要であるか、明瞭に示されたのである。又製品の生理的効力は有機ヨード含量に比例する事も明かに示された (第 3 図)。又製品の有機ヨード含量は電流の通過量に比例している事 (第 4 図) から一定原料から一定の製品が得られ且任意の有機ヨード含量の製品を得る事が可能になつた。

透析時間の経過と共に有機ヨード含量が減少していくのは一旦結合したヨードが電圧のため遊離するためで、しかも電流計指示変化の速度が順次遅くなつていくが、次第にヨードの遊離が困難になつていく事を示している。而して透析時間 15 時間に達した場合でも 0.3 amp 以下にすることは困難であつた (第 1 図)。従て有機ヨード 4.61 % カゼインがほぼ最低の有機ヨード含量の限界であると思われる。

この研究に於て粗ヨードカゼインの製法、蝌蚪に依るヨードカゼインの生物試験方法、ヨードカゼイン中の有機ヨード及無機ヨードの定量方法等は前報に従て行つた。

研究費の一部は文部省自然科学研究費の援助を得た。感謝の意を表す。

千葉大学薬学部 (昭和 24 年 10 月 22 日受理)

Summary

Electric dialyzer was used for the purification of iodo-casein by which elimination of inorganic iodine was effected with high efficiency. Dialysis heretofore used has not been able to give products with less than 0.2% iodine but its content was brought down to 0.02—0.03% by the electric dialysis. In physiological tests using tadpoles, it was found that the physiological effects of iodo-casein has remarkably been advanced in these products and any harmful or toxic properties have been eliminated. Good results

were obtained by the use of ammeter as indicator of the process of dialysis. Products with 6.2% organic iodine was obtained at 0.45 amp., 5.8% I at 0.4 amp., 5.2% I at 0.35 amp., and 4.6% I at 0.3 amp. The amount of organic iodine contained in the product was proportional to the amount of electricity passed so that this method will allow constant products to be obtained from a certain material as well as those containing optional amount of iodine.

(Received October 22, 1949)

112. 故 淺野三千三, 山川民夫: 脂肪酸類の抗菌性に就て (第3報)
対称枝鎖脂肪酸の一列に就て

(Late) Mitizo Asano and Tamio Yamakawa: Antibacterial
Action of Fatty Acids. III. A Series of Some Symmetrical
Branched-Chain Fatty Acids.

(7th Department, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo)

嘗て Roger Adams¹⁾ は数多くの枝鎖脂肪酸を合成し, それらの *M. Leprae* と称する抗酸性菌への試験管内抗菌力を検査した結論として, 最も効力ある群は全炭素数が 16, 即ち分子量が 256 を中心とする範囲にあつて, カルボキシル基が, 炭化水素鎖の中央に近づく程効力は強いとなし, 最もよく, この条件を具備するものとして diheptylacetic acid を特に挙げ, 人体の癩治療にまで應用した。

前報²⁾ に引続き我々は, これとは無関係の立場から種々の枝鎖脂肪酸を合成して, その葡萄状球菌に対する抗菌性を調べて來たが, その際 Adams の例では枝鎖の分岐点が COOH の α 位のみに限定しているのに対し, 我々は分岐点の位置を変えて, 抗菌性その他への影響に留意した。その中に β, β -diheptylpropion 酸 (C_{17}) が葡萄菌に 8 万倍有効な事が判つたので, これと Adams の diheptyl 醋酸 (C_{16}) 或は更に γ, γ -diheptyl 酪酸 (C_{18}) と比較した所, 前者は 8 万後者は 1 万倍の抗菌性を示した。この結果を考察すると, 後者の活性が減少した理由として, 枝鎖の位置が γ -位と遠ざかつた故か, 全炭素数が 18 となつた故かの二つが考えられる。よつて同様に等長な枝鎖をもつ他の一列 dihexyl 醋酸 (C_{14}), β, β -dihexylpropion 酸 (C_{15}), γ, γ -dihexyl 酪酸 (C_{16})

Table I

Substances	Whole number of C-atoms	Dilution				
		1×10^4	2×10^4	4×10^4	8×10^4	16×10^4
α, α -dihexylacetic acid	14	—	—	+	++	++
β, β -dihexylpropionic acid	15	—	—	—	++	++
γ, γ -dihexylbutyric acid	16	—	—	—	—	++
α, α -diheptylacetic acid	16	—	—	—	—	++
β, β -diheptylpropionic acid	17	—	—	—	—	++
γ, γ -diheptylbutyric acid	18	—	+	++	++	++
α, α -dioctylacetic acid	18	±	+	++	++	++
ϵ, ϵ -diisoamyl F, caproic acid	16	—	—	—	—	++
ϵ, ϵ -diisoamylcaproic acid	16	—	—	—	—	++
Control		++				

1) J. Pharmacol. 45, 121 [1932].

2) 医学綜覧 1, 42 [昭 20].