171. 宮木高明, 林 誠, 安田 齊: 腐敗毒の研究 (第 7 報*) 細菌ヒスタミナーゼ
に及ぼす腐敗アミンの影響

Komei Miyaki, Makoto Hayashi, and Hitoshi Yasuda: Investigations on
Food Poisoning Caused by Ordinary Putrefaction. VII. Effects
on Bacterial Histaminase of Biogenic Amines.

(Institute for Putrefaction Research, Chiba University**)

既に宮木ら¹⁾は腐敗に伴うアミンの消長を研究し, 次いで佐竹ら²⁾はその機構を酵素学的に解明した。即ち腐敗過程において histamine を以て代表される腐敗アミンは pH が酸域 (5.0) に入ると間もなく出現するが, それは短時間貯留されるに過ぎず, 簡単に代謝されて消失することが観察される。そしてこの場合の histamine の代謝機構として, 細菌 amineoxidase (histaminase) により imidazole acetic acid を経て分解されることが明らかにされている。

実際に典型的と考えられる腐敗実験に於いては以上のことが多数実証されるのであるが, 時には林の腐敗毒の研究³⁾に示された如くサンマ桜干の例に於いて意外に著量の histamine が貯留されていることが見出されている。

そこで著者らはその原因の一端を探索する目的を以て腐敗アミンの細菌 histaminase に及ぼす影響を追求したのである。

実験方法としては *Achromobacter* sp. UH₃ 株の 30°, 15~18 時間ブイヨン培養の菌体を集菌, 洗滌後, M/20 磷酸緩衝液 (pH 7.2) に懸濁し, histamine 並びに他の腐敗アミン即ち putrescine, cadaverine, agmatine, arcaine, methylguanidine, trimethylamine, trimethylamine-oxide, choline, phosphorylcholine 及び tyramine のそれぞれ一種を同時に M/1,000 になる如く加え, 30°, 3 時間振盪法により菌と接触させ, この 2 種のアミンに出来る限り適応させた。接触後集菌洗滌し, M/20 磷酸緩衝液 (pH 7.2) に懸濁し, これを酵素液として使用した。

測定方法は Warburg 検圧計により酸素消費量を測定し, その酸素消費速度を以てアミン分解の尺度とした。

実験結果は Fig. 1~10 及び Table I に示す如く putrescine, cadaverine, agmatine, arcaine, choline 及び phosphorylcholine は各々単独の場合, 誘導期なく直ちに酸素消費がみられる。即ちこの菌は 3 時間の接触により, histamine と同時にこれらアミンにも適応していることが判る。このような場合, histamine とこれら

Fig. 1.
Inhibition of Amineoxidase
by Putrescine

Fig. 2.
Inhibition of Amineoxidase
by Cadaverine

* Part VI.: Pharm. Bull. 3, 17 (1955).

1) 宮木, 林: 腐敗研報告 2, 31 (1949).

3) 宮木, 林: 本誌 74, 1145 (1954).

** Okubo, Narashino-shi, Chiba-ken.

2) 佐竹, 林, 安藤: 同誌 5, 79 (1952).

4) 林: 本誌 75, 1 (1955).

アミン共存下の amineoxidase 活性の低下は交叉的な阻害の可能性が大であるので著者らは一応交叉阻害 cross inhibition と呼ぶに至つたが, cadaverine, agmatine は 20%以上の交叉阻害を示している. tyramine は特異的な傾向を示し, 菌の histamine への適応を遅延し, 且つ histaminase を強く阻害している. trimethylamine は 10%阻害するが, 他のアミンによる阻害は微弱又は無影響である.

以上の如く, tyramine, cadaverine 及び agmatine の存在は顕著に細菌 histaminase を阻害するので, もし腐敗過程に於いて histamine と同時にこれらアミンが生成されるような場合, histamine の細菌による分解は抑制をうけ, その貯留の一因をなすものと考えられよう.

Fig. 3.
Inhibition of Amineoxidase
by Agmatine

Fig. 4.
Inhibition of Amineoxidase
by Arcaine

Fig. 5.
Inhibition of Amineoxidase
by Methylguanidine

Fig. 6.
Inhibition of Amineoxidase
by Trimethylamine

Table I. Effects on Bacterial Amineoxidase of Biogenic Amines

Tyramine	46% (adapt. inhibit.)
Cadaverine	39% (cross inhibit.)
Agmatine	26% (cross inhibit.)
Trimethylamine	10%
Putrescine	5% (cross inhibit.)

Fig. 7.
Inhibition of Amineoxidase
by Choline

Fig. 8.
Inhibition of Amineoxidase by
Trimethylamine-oxide
Histamine

Fig. 9.
Inhibition of Amineoxidase
by Phosphorylcholine

Fig. 10.
Inhibition of Amineoxidase by
Tyramine

実験の部

Warburg 検圧法 主室: 菌懸濁液 1.0 cc, $M/20$ 磷酸緩衝液 0.8 cc (2種のアミン共存の場合 0.6 cc). 副室: 10%苛性カリ 0.2 cc. 側室: $M/100$ 基質 $M/20$ 磷酸緩衝液溶液 0.2 cc (2種アミン共存の場合, 更に $M/100$ アミン溶液 0.2 cc).

histamine 単独, 他の腐敗アミン単独, 両者共存下の場合の酸素消費量より endogenous respiration による酸素消費量を差引いた数値を μL の単位で縦軸にとり, 横軸に時間をとって図示した. なお putrescine, cadaverine, agmatine, arcaïne, choline 及び phosphorylcholine の様に各々単独の場合にも酸素消費がみられるものは histamine 及びそれらアミンの酸素消費量の和を calcd. total として示した. Table I に示す数値は 30 分後の酸素消費量を以て計算した阻害度である.

Summary

Effect of various putrefaction amines on bacterial histaminase was examined by the Warburg manometric method, using *Achromobacter* sp. It was found that cadaverine and agmatine effected over 20% cross inhibition, while tyramine retarded adaptation and effected 46% inhibition (cf. Figs. 1~10 and Table I).

(Received February 26, 1955)

172. 田口胤三, 友枝宗光, 石田達也: 立体化学の研究 (第5報*) α -イソニトロゾ- β -ヒドロキシプロピオフェノンの還元

Tanezo Taguchi, Munemitsu Tomoeda, and Tatsuya Ishida: Studies in Stereochemistry. V. Hydrogenation of α -Isonitroso- β -hydroxypropiofenone.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu**)

著者等は 1-フェニル-2-アミノ-1,3-プロパンジオールを得る目的の下に, 先ず α -イソニトロゾ- β -ヒドロキシプロピオフェノン (V) を合成し, 各種条件下接触還元を行つたところ, 興味ある 2,3 の知見を得た.

先ず既知の方法^{1,2)}により β -ブromプロピオン酸クロリド (I) より β -ブromプロピオフェノン (II) を経て β -アセトキシプロピオフェノン (III) を合成し, 次のでメチルニトリットを用いて常法³⁾にならないイソニトロゾ化を行い, アセチル体 (IV) を分離することなく直ちに希苛性ソーダで加水分解して (V) を mp 106.5~108° の鱗片状結晶として得た.

還 元 (V) を先ず 3*N* 塩酸・エタノール中パラジウム炭を用いて還元すれば急速に 3 mol 以上の水素を吸収し, 元素分析より見て $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ONCl}$ に一致する mp 190~192° のアミン塩酸塩を得たが, ショッテンバウマン法によりベンゾイル化した所 mp 142~144° の針状結晶が得られた. 混融の結果 *d,l*-*N*-ベンゾイルノルエドリン (VII) と一致する事が判つた. 従つて前に得られたアミン塩酸塩は *d,l*-ノルエドリン塩酸塩 (VI) であり, その融点も文献記載のそれとよく一致する.

次にメジウムの酸性を低くする着眼により (V) を (i) *N* 塩酸中パラジウム炭 (ii) 1.2 mol の塩酸含有水溶液中パラジウム炭 (iii) 無水エタノール中酸化白金により還元し, 得られたアミンをショッテンバウマン法によりベンゾイル化し酢酸エチルより再結晶した所, それぞれ (i) mp 130~133° (ii) mp 126~129° (iii) mp 129~132° の針状結晶が得られた. これ等は (VII) より融点が約 10° 低いにも拘わらず (VII) と混融の結果いずれも融点降下を示さない. これは少量の ψ -異性体の混在のためと予想されるので, 10%塩酸と加熱した所いずれも純粋な *d,l*-*O*-ベンゾイル- ψ -ノルエドリン塩酸塩 (IX) に導かれた. これ迄にも *N*-アシルノルエドリンは *N*→*O*₁ アシル転位の結果その立体配位に於いて *d,l*-ノルエドリン→*d,l*- ψ -ノルエドリン及び ψ 系→ ψ 系となる事⁴⁾が知られており, 従つて (i) (ii) (iii) の還元により得られた物質はいずれも *d,l*-*N*-ベンゾイルノルエドリン

* 第4報: Pharm. Bull. (Japan) 3, 4 (1955).

** Katakasu, Fukuoka.

1) F. F. Foreman et al.: J. Am. Chem. Soc. 62, 1435 (1940).

2) K. v. Auners et al.: J. prakt. Chem. 137, 102 (1933).

3) Org. Syntheses XII, 44.

4) 金尾: 本誌 48, 1070 (1928).