UV, IR 一致. 石油エーテル溶解部は EtOH 性 HBr で中和, 白色結晶 1.3 g. 析出. m.p. 172° (EtOH-Et₂O). C₈H₁₄O₂NBr Anal. Calcd.: C, 40.69; H, 5.98; N, 5.98. Found: C, 40.95; H, 5.96; N, 5.76. arecoline (II) の HBr 塩と混融して融点の降下を示さない.

1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine (V) の KMnO₄ 酸化 I を Na₂CO₃ 水溶液中 Na₂S₂O₄ で還元して得た V*¹ 0.55 g. (0.0036 mole) を Me₂CO 50 ml. 中, KMnO₄ 0.75 g. (0.0048 mole) で酸化, 前記同様に処理結晶 0.36 g. (60%) を得. Al₂O₃ クロマトで精製, m.p. 136~138° 無色針状晶を得. 標準 IV と混融して融点降下を認めず, UV, IR も完全に一致.

1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,2-dihydropyridine (VI) の KMnO₄ 酸化 I を NaOH アルカリ性 MeOH 中 NaBH₄ で還元して得た VI 0.11 g. (0.0007 mole) を Me₂CO 20 ml. 中, KMnO₄ 0.15 g. (0.0009 mole) で酸化, 前記同様に処理をしたが暗赤褐色樹脂のみを得 pyridone 体を捕捉し得なかった.

本研究に際し ご指導ご鞭撻を賜った川崎敏男教授, 浜名政和教授に深謝致します. また元素分析を担当して戴いた九大薬学科元素分析室の松葉, 白水の両氏, 吸収スペクトル測定を実施された本薬学科薬品分析化学教室の疋田, 松井の両氏に併せて謝意を表します.

九州大学医学部薬学科

UDC 612.015.31:546.27

赤木満洲雄*¹, 三沢隆行, 金島弘恭*²: ホウ酸塩の代謝について(第2報*³)

ホウ酸塩の経口投与による臓器内ホウ素およびリンの消長と

脂質分画におけるホウ素およびリンの分布

Masao Akagi, Takayuki Misawa, and Hiroyasu Kaneshima: Studies on the Metabolism of the Borate. II. Variations of the Boron Levels and Phosphorus Levels in Some Organs after Oral Administration of the Borate and Distributions of the Boron and Phosphorus in Lipid Fractions of these Organs.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Hokkaido,*¹ and Hokkaido Institute of Public Health*²)

It was found that boron level in the organs of guinea pigs, given orally in a single dose of borate, reached a peak 2 hours after in the kidney, and after 3 hours in the liver and brain. About 12 hours after the boron level in the brain was the lowest but after about 24 hours, it was the highest amongst these three organs. In a period of 6 hours, in which the boron level in the brain and liver was the highest, the phosphorus level in these two organs was the lowest, but the phosphorus level in the kidney had a tendency to rise slowly for the next 12 hours. The boron level for lipid fractions of the brain and liver was also examined.

(Received July 6, 1962)

著者等は前報*¹において, 少量のホウ酸塩を動物に経口投与した時の, ホウ素の尿中排泄と臓器内分布の状況について報告した.

かつて Pfeiffer 等¹⁾は犬において, ホウ酸塩投与後6時間のリンの尿中排泄量が対照値の5倍に増加することを観察しているので, 著者等はホウ酸塩投与による臓器内のホウ素およびリンの消長関係を調べた. さらにこ

*¹ Kita 12-jo Nishi 5-chome, Sapporo-shi, Hokkaido.

*² Minami 2-jo, Nishi 15-chome, Sapporo-shi, Hokkaido.

*³ 第1報: 本誌, 82, 934 (1962).

1) C. C. Pfeiffer, et al.: J. Am. Med. Assoc., 128, I, 266 (1945).

これらの臓器において投与ホウ素がどのような形で存在するかを調べるため、これらの臓器を摘出して分画し、その分画に如何なる比率で分布するかを調べた。またそれらの分画におけるリンの分布をも併せ測定した。

実 験 の 部

実験方法

動物および飼養条件 前報^{*1}に同じ。

ホウ酸塩の投与法 前報^{*1}に同じ。

臓器中のホウ素の定量法 前報^{*1}に同じ。

臓器中のリンの定量法 藤井²⁾の尿中総リンの定量法に準ず。

臓器の脂質分画法

脳の分画 Chart 1 の順序によって5分画に分けた。

F-1: 全脳のコモジネートを毎日1回3日間 10 ml. づつの Me_2CO で浸出・過し(残渣は保存)、過液を合して減圧乾燥する。これに無水 Me_2CO 50 ml. を加えて溶かし・過する。不溶物があれば先に保存した残渣に合する。過液はこれを減圧乾燥し Et_2O 10 ml. を加えて溶かす。不溶物があれば過し・過液を F-1、不溶残渣を F-2 とする。

F-2: 著者等の実験条件下ではこの分画は存在しない。

F-3: F-1 の操作中における保存残渣を毎日1回3日間 Et_2O 10 ml. づつで浸出・過し、過液を F-3 とし残渣はつぎの操作にまわす。

F-4: F-3 の残渣を毎日1回3日間水 10 ml. づつで浸出・過し・過液と残渣に分け・過液を F-4 とする。

F-5: F-4 の残渣。

肝の分画 溶媒量を加減し脳に準じておこなう。

Chart 1. Process of Fractionation

実験成績

ホウ酸塩投与による臓器内ホウ素およびリンの消長 モルモットにホウ砂(ホウ素として 140 mg./kg.)を1回経口投与し、臓器内のホウ素濃度およびリン濃度を経時的に測定してその値を対照値と比較した。その結果は Table I に示したが、図示すれば Fig. 1 のとおりであった。Fig. 1 によればホウ素濃度は腎においては 2 hr. 後に、また肝および脳においては 3 hr. 後にピークに達し、その後は時間の経過にしたがって減少し、24 hr. 後ではかなり対照値に近づく。なお 12 hr. 頃までのホウ素濃度の大きさは腎、肝、脳の順であるが、24 hr. 頃に至るとその順序が入り代わって脳、肝、腎の順となっている。

またリン濃度は、肝、脳においては投与後時間とともに減少して 4 hr. 頃に最も低い値(対照値の約 79%)を示し、その後はふたたび増加し始めて 24 hr. 頃には対照値にほぼ近くなっているに反し、腎においては一時わずかに対照値に比して低い値を示したが全般的に見るとその傾向として、12 hr. 頃までゆるい曲線を画いて次第に増加し、その後はふたたび減少して対照値に近づいて行くことが認められた。すなわちホウ酸塩投与により脳、肝へのホウ素の分布量が特に大である 6 hr. 以内では、逆にこれらの臓器のリン濃度が対照値に比して遙かに減

2) 藤井: “生化学実験法,” 定量篇 第12版 278 (1961) 南山堂。

Table I. Hourly Concentrations of Boron and Phosphorus in Guinea Pig's Organs (Average of 5)

Boron						
Time (hr.)	Sex	Body wt. (kg.)	Liver ($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	Brain ($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	Kidney ($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	Total ($\mu\text{g.}/\text{g.}$)
0 (control)	♂	0.70	0.96	2.64	0.96	4.56
1	♂	0.75	140.0	82.0	172.0	394.0
2	♂	0.75	150.0	84.0	190.0	422.5
3	♂	0.70	165.0	156.0	144.0	465.0
4	♀	0.80	130.0	108.0	144.0	382.0
5	♂	0.65	122.5	104.0	144.0	370.5
6	♀	0.80	116.3	95.0	146.0	357.3
12	♀	0.60	57.0	50.3	58.5	166.1
24	♀	0.70	19.5	25.0	12.7	57.2

Phosphorus						
		(kg.)	(mg./g.)	(mg./g.)	(mg./g.)	(mg./g.)
0 (control)	♂	0.70	3.97	4.30	2.83	11.08
1	♂	0.75	3.45	3.76	2.90	10.11
2	♂	0.75	3.39	3.48	2.85	9.72
3	♂	0.70	3.18	3.46	2.80	9.44
4	♀	0.80	3.15	3.39	2.77	9.31
5	♂	0.65	3.55	3.48	2.87	9.90
6	♀	0.80	3.70	3.91	2.89	10.50
12	♀	0.60	3.70	3.95	2.99	10.62
24	♀	0.70	3.96	4.28	2.81	11.05

Fig. 1. Hourly Variations of Concentrations of Boron and Phosphorus in Guinea Pig's Organs

少し、腎のリン濃度は 12 hr. 頃までは次第に増加の傾向にあることが認められた。

ホウ酸塩投与臓器の脂質分画におけるホウ素およびリンの分布 モルモットにホウ砂 (ホウ素として 140 mg./kg.) を経口投与し 6 hr. 後の脳および肝の脂質分画をおこない、各分画におけるホウ素濃度およびリン濃

Table II. Concentrations of Boron and Phosphorus in each Fraction of Guinea Pig's Organs after 6 hr. of Administration (Average of 5)

Fraction	Brain				Phosphorus			
	Boron		Phosphorus		Boron		Phosphorus	
	Control	Test	Control	Test	Control	Test	Control	Test
	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)	($\mu\text{g.}/\text{g.}$)
F-1 (acetone sol., ether sol.)	0.5	56.3	+55.8	+80	466.0	548.0	+82	+2
F-2 (acetone sol., ether insol.)	0	0	0	0	0	0	0	0
F-3 (ether sol.)	0.6	3.8	+3.2	+4	1009.0	883.0	-126	-4

F-4 (water sol.)	1.4	8.8	+7.4	+10	1013.0	976.0	-34	-1
F-5 (residue)	0.2	0.5	+0.3	+0.4	716.0	678.0	-38	-1
Total	2.7	69.4	+66.7		3204.0	3085.0	+119	
Liver								
F-1 (acetone sol., ether sol.)	0.1	22.9	+22.8	+30	53.0	107.0	+54.0	+2
F-2 (acetone sol., ether insol.)	0	0	0	0	0	0	0	0
F-3 (ether sol.)	0.1	3.5	+3.4	+4	611.0	713.0	+102.0	+3
F-4 (water sol.)	0.4	48.2	+47.8	+63	1108.0	1089.0	-19.0	-0.7
F-5 (residue)	0.1	1.0	+0.9	+1	967.0	762.0	-205.0	-7
Total	0.7	75.6	+74.9		2739.0	2671.0	-78.0	

a) Percent increase against mean total concn. in test group.

度を測定し対照値と比較した。その結果は Table II に示すように脳では、ホウ素が F-1 (Me₂CO 可溶 Et₂O 可溶分画) において最も著しい濃度増加を示し、その増加濃度は投与後の全濃度の 80% に相当するが、リンは各分画を通じて 1~4% の濃度の増減が見られたに過ぎず、6 hr. 後では有意の変化が認められなかった。

また肝では脳の場合と異なり、ホウ素は F-4 (水溶分画) において最も著しい濃度増加を示し投与後の全濃度の 63% に相当するが、リンは各分画を通じて 0.7~7% の増減が見られたのみで、脳と同様に 6 hr. 後では有意の変化が認められなかった。

考 察

腎においてはホウ酸塩投与 2 後時間でホウ素濃度がピークに達すること、また 12 時間までのホウ素濃度の大きさは腎、肝、脳の順であるのに 24 時間後には、その順序が入れ代わって脳、肝、腎の順となることなどより、投与ホウ素の排泄は腎を通して速かに開始されるが、一部は臓器内に長く貯留し特に脳にはより高レベルで分布することを認めた。このことは前報^{*1} におけるホウ素が特に脳に蓄積性の傾向が見られるとの観察と一致する。

また脳、肝へのホウ素の移行量が特に大である 6 時間内では逆にこれら臓器のリン濃度が減少するのに反し、腎のリン濃度は 12 時間頃までは徐々に増加の傾向にあることは、かつて Pfeiffer 等¹⁾ のホウ酸塩投与後 6 時間内のリンの尿中排泄量が増加するとの観察と一致する。これらのことはホウ素により何らかのやり方によってリン代謝が阻害され、乱されている可能性を示唆するものである。

つぎに脳において投与ホウ素が最も多く分布する分画はアセトン可溶エーテル可溶部であって、Pfeiffer 等¹⁾ のアセトン可溶エーテル不溶部とする報告と異なる結果を得た。これについて後者等は臓器よりの水分による含水アセトン抽出であるに反し、著者等は含水アセトン抽出物をふたたび無水アセトン抽出という操作上の差異に基因するためか否か未だ確かめてない。

なお肝、脳において最も著しく投与ホウ素が移行する分画におけるリンレベルの顕著な低下を認め得るものと予期したが、結果は予期に反してこれを認めることができなかった。これは 6 時間経過した後ではリンレベルが相当回復したため対照分画値との著しい差異があらわれなかったものと考えられ、したがってリンレベルの最も低い 4 時間頃では予期する結果が得られるものと考えられるが、これについては現在精査中である。

終わりにのぞみ本研究の機会を与えられた当衛生研究所長 中村 豊博士に深謝する。

北海道大学医学部薬学科, 北海道立衛生研究所