および血色素量におよぼす影響では両者とも 100 mg./kg. 1 回経口投与では、螺良¹¹⁾ の報告のような顕著な造血作用は認められないようである。

牛黄の薬理作用については古書および文献をひもとくと、(i) 鎮静作用,⁹⁾ (ii) 抗けいれん作用、(iii) 解熱作用、(iv) 解毒・利胆作用,¹⁰⁾ (v) 鎮痙作用、(vi) 高血圧ならびにそれにともなう症状の治療作用,¹⁾ (vii) 強心作用,⁹⁾ (viii) 造血作用¹¹⁾ および (ix) チブス菌に対する抗体生成促進作用など多数述べられているが、著者等の一連の薬理学的研究の結果から見て i, iii, iv, vi および vii の諸作用は認められるので、牛黄の薬理作用と考えてよいのではないかと推察できる。また ii および viii の作用は期待してよいのではないかと考察される。また急性毒性作用も弱かった。

本研究にあたって、自然発生高血圧シロネズミの供与ならびにシロネズミ尾動脈血圧測定法について種々御指導を頂いた京都大学医学部 岡本耕造教授ならびに腎性高血圧動物の作製について御指導を頂いた金沢大学医学部 太田五六助教授に深謝いたします。

富山大学薬学部

11) 螺良：東京医事新誌，2749，2419 (1931)。

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (10) 902 ~ 905 (1965)

UDC 547.39.03 : 539.166

136. 北原一太，田中善正，井上富久子：ガンマー線フィールド内の不飽和脂肪酸
および液状有機化合物の挙動 (第2報^{*1)} 電子線およびコバルト
60 ガンマー線による大線量照射の影響^{*2)}

Kazuta Kitahara, Yoshimasa Tanaka, and Fukuko Inoue: Behavior of
Unsaturated Fatty Acids and Liquid Organic Compounds in
Gamma-ray Field. II. Effects of High Dose
Irradiation under Electron-beam and
Cobalt-60 Gamma-ray.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University^{*3)})

The unsaturated fatty acids with 18 carbon atoms, most abundantly found fatty acids in nature, were irradiated in a large dose of over 10^8 r. with electron rays and γ -rays from cobalt-60, and the results were analyzed by infrared spectrophotometer and gas chromatography. Increase in the absorption band at 965 cm^{-1} in their infrared spectra indicated the occurrence of *cis-trans* isomerization and this change was especially marked in methyl linolenate.

A mixture of methyl oleate, methyl linoleate, and methyl linolenate, used as internal standard for methyl myristate, was irradiated with over 10^8 r. dose in oxygen-free state and the result was examined by gas chromatography. The decomposition rate constant of these unsaturated fatty acids by radioactive rays was calculated as the primary reaction from the result of gas chromatographic analysis and it was found that they underwent decomposition in proportion to the square of the number of double bonds in the molecule. No difference was found in these results between electron rays and γ -rays from cobalt-60.

(Received March 3, 1965)

前報¹⁾ で自然界に最も多く存在する炭素数 18 の不飽和脂肪酸について ^{60}Co ガンマー線を 10^6 レントゲン程

*1 前報の本誌，83，203 (1963) を第1報とする。

*2 一部は第6回日本アイソトープ会議 (1964年11月) で発表。

*3 Kuhonji, Ōe-machi, Kumamoto.

1) 北原，田中：本誌，83，203 (1963)。

度照射したものをガスクロマトグラフィーおよび赤外分光光度計で分析した結果, 未照射のものと比較して変化が認められなかったことを報告した。

本研究ではオレイン酸, リノール酸, リノレン酸の各メチルエステルを電子線および ^{60}Co ガンマー線で 10^8 レントゲン以上大線量照射し, 電離放射線による異性化, 分解速度などを IR スペクトル, ガスクロマトグラフィーによりしらべた。その結果 2, 3 の有益な知見を得た。

照射線源および照射条件 電子線源としては三菱の Van de Graaff を用い, 全線量を D とすると

$$D = \frac{fEI}{R_0 S l} \times 10^5 = 9.6 \times 10^8 \text{ rad.}$$

$$\text{ただし } E = 1.8 \text{ MeV, } I = 50 \text{ } \mu\text{A, } t = 3000 \text{ sec., } f = 0.9, S = 3 \text{ cm., } \\ l = 14 \text{ cm., } E/R_0 \approx 3$$

の条件で照射し, 電子ビームにより試料の温度が急激に上昇するので照射中はドライアイスで冷却し 10° 以下に保った。

^{60}Co ガンマー線源は日本原子力研究所東海研究所の 16000 キュリーで筒内 3 cm. の距離 (1964年 8 月 1 日現在の線量率 $1.9 \times 10^6 \text{ r./hr.}$) において照射し, 全線量は照射時間で決定した。

試料 自然界に存在する炭素数 18 の脂肪酸は単独の場合はほとんどなく大部分は混合物として存在していることとまた同一照射条件, 同一線量において不飽和度の異なるものの放射線による分解速度を比較検討する意味からガスクロマトグラフィーの試料は高純度のオレイン酸メチル, リノール酸メチル, リノレン酸メチル三種を等量に混合して内部標準物質としてミリスチン酸メチルを加えたものを使用した。なお不飽和脂肪酸は前に報告²⁾したように酸素との接触によりすみやかに変化するので試料はいずれも小ガラス管に封入し無酸素状態で照射した。

結果および考察

a) IR スペクトル オレイン酸メチル, リノール酸メチル, リノレン酸メチルのものを電子線および ^{60}Co ガンマー線で 10^8 レントゲン以上照射したものは 965 cm^{-1} の赤外吸収帯が未照射物に比較して大きくなり, リノレン酸メチルはとくに著しい, ^{60}Co ガンマー線を 2.4×10^8 レントゲン照射した場合のリノレン酸メチルの IR スペクトルを Fig. 1 に示すが

Fig. 1. Infrared Spectra of Methyl Linolenate and Its Irradiated Product

これはガンマー線によりシス→トランス異性化がおこったものと考えられる。Golub³⁾も固体のポリブタジエンがガンマー線照射によりシス→トランス異性化がおこることを報告しているが液体の不飽和脂肪酸についても固体と同様に異性化がおこることがわかった。すなわち不飽和脂肪酸の二重結合の π 電子が放射線により励起されて分子結合力が弱まり, 分子の自由回転を可能にし, その間に幾何学的に安定なトランス型に配置転換が行なわれると考えられる。実験結果では 10^7 レントゲン程度の照射ではこの変化は認められず, またシス→トランスの変化以外の差および電子線と ^{60}Co ガンマー線による差はみられなかった。

b) ガスクロマトグラフィー カラム充填剤としては不飽和脂肪酸の三種のピークが分離できるポリエステルサクシネートを使用し, 試料は前述の不飽和脂肪酸混合物に内部標準物質としてミリスチン酸メチルを混合したものをを用いた。この場合ミリスチン酸メチルも当然放射線によって分解を受けるはずであるが, 本実験の照射線量範囲では飽和脂肪酸は問題となる不飽和脂肪酸にくらべてほとんど分解せず実験誤差範囲であることを確認したのでこれを用いた。試料を小ガラス管に入れ減圧にして空気を除き密封して酸素と接触しない状態で 2.14×10^8 レントゲンガンマー線照射した場合のガスクロマトグラムを Fig. 2 に示すが C_{18} 不飽和脂肪酸のピークの

2) 北原: 本誌, 81, 126 (1961).

3) M. A. Golub: J. Am. Chem. Soc., 81, 54 (1959).

Fig. 2. Gas Chromatograms of the Mixture of Methyl Oleate (MO), Linoleate (ML) and Linolenate (MLn)

— with 2.14×10^8 r. irradiation
 ---- no irradiation

Column: 4 mm. $\times$ 2.4 m.

Succinate polyester: 60~80 mesh

Helium flow-rate: 60 ml./min.

Temp.: 222°

減少率はオレイン酸, リノール酸, リノレン酸の順に二重結合の数が増加するにつれて大きくなることがわかった. また炭素数 14 以下の保持時間部分に現われる数本の小ピークは放射線による分解生成物と考えられる. その他ガラス管内に水素ガスと思われる少量の気体が認められた.

c) 照射による C_{18} 不飽和脂肪酸の変化速度 C_{18} 不飽和脂肪酸のガンマー線による分解速度が不飽和度によって異なることがわかったのでこれを詳しくしらべるためにつぎの実験を行なった. すなわち前記の条件で $0.53, 1.06, 2.14, 3.19, 4.3 \times 10^8$ レントゲン照射し, おおののをガスクロマトグラフィーでしらべた. 未照射の場合を 1 とした各線量に対するピーク面積比を Table I に示すがこの表から明かなように 4×10^8 レントゲン程度で無酸素状態においてオレイン酸メチルの約 15%, リノール酸メチルの約 50%, リノレン酸メチルの約 80% がガンマー線により分解

する. また 10^7 レントゲン位の照射では分解が僅少であることも予想でき実験結果と一致している.

TABLE I. Rate of Peak Area of Gas Chromatograms under ^{60}Co - γ -Irradiation

Irradiation dose (roentgen)	MO/ C_{14}	ML/ C_{14}	MLn/ C_{14}
0.53×10^8	0.975	0.891	0.819
1.06×10^8	0.954	0.818	0.668
2.14×10^8	0.913	0.647	0.443
3.19×10^8	0.865	0.537	0.297
4.30×10^8	0.835	0.423	0.194

1 is as the value of peak area C_{18}/C_{14} in the case of no irradiation.

つぎに 1.0×10^8 レントゲンの照射時間を 1 とし, 各線量において一次反応として分解反応速度恒数を求めた. その結果, Table II に示すように速度恒数 k の値はよく一致し, かつオレイン酸メチル, リノール酸メチル, リノレン酸メチルの k の値はほぼ 1:4:9 になることがわかった. このことは C_{18} 不飽和脂肪酸が酸素のない状態では放射線により二重結合の数の二乗に比例して分解するものと考えられ, したがって生体内においても放射線を受けた場合の不飽和脂肪酸の挙動として非常に興味ある問題である.

TABLE II. Rate Constants of Radiolysis Reaction Velocity as Primary Reaction

Irradiation dose (roentgen)	MO	ML	MLn
0.53×10^8	0.0480	0.217	0.378
1.06×10^8	0.0435	0.190	0.380
2.14×10^8	0.0427	0.205	0.382
3.19×10^8	0.0452	0.195	0.381
4.30×10^8	0.0420	0.200	0.381
Mean value	0.0443	0.201	0.380

1 is as the value of 1×10^8 r. irradiation time.

radical scavenger, 油脂の酸化防止剤などが共存する場合の照射結果については次報にゆずる。なお電子線照射の場合もガスクロマトグラフィーでしらべた結果は ^{60}Co ガンマー線照射の場合と全く差異は認められなかった。これは ^{60}Co ガンマー線では普通の軽元素からできている有機化合物に対してはコンプトン効果だけを考えれば十分であり、この場合コンプトン電子の平均エネルギーは約 0.6 MeV でこの高エネルギー電子が実際のイオン化にあずかるから、したがって放射線化学的には電子線と等価で差がないものと考えられる。

実 験 の 部

試 料 methyl oleate, methyl linoleate, methyl linolenate はいずれも Applied Science Laboratories のもので純度 99%。

ガスクロマトグラフィー装置 コタキ GU-21 型, カラム充填剤 succinate polyester, 60~80 mesh, カラムの長さ 2.4 m., 内径 4 mm. カラム温度 222°, 試料注入口温度 300°, 試料注入量 1~2 μl , carrier gas: He, 流速 60 ml./min.

赤外分光光度計 日本分光 DS-301 型 liquid film.

終わりに臨み本研究に際し IR 測定の方をとりられた本学部薬品分析学教室 田中由紀子氏ならびに絶大な御援助を賜った日本無線医理学研究所 持田社長, 日本原子力研究所大学共同利用開放研究室 高橋, 渡辺の両氏に厚く御礼申し上げます。なお研究費の一部は科学技術庁の原子力平和利用研究費によったことを併記し, 謝意を表します。

熊本大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (10) 905 ~ 908 (1965)

UDC 615-092.25 : 547.584

137. 星 昭夫, 榑谷和男: テレフタル酸の代謝 (第1報)

テレフタル酸の尿への排泄

Akio Hoshi*¹ and Kazuo Kureitani*¹: Metabolism of Terephthalic Acid. I. Excretion of Terephthalic Acid in Urine.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba*¹)

Absorption of terephthalic acid through the digestive tract and its excretion in urine of rats were examined.

Terephthalic acid suspension was administered orally in dose of a 200 mg./kg. body weight. About 55% of administered terephthalic acid was excreted in urine and about 30% in feces within 24 hours after the administration.

To eliminate a possible influence of absorption of terephthalic acid through the digestive tract, (200 mg./kg. body weight was given by injection (i.p.) and most of terephthalic acid was recovered quantitatively in urine. This result indicates that the amount of terephthalic acid excreted in urine was influenced by its absorption through the digestive tract.

When rats were fed with a diet added with 0.5% terephthalic acid (about 330 mg./kg. body weight per day), 78~85% of added terephthalic acid was excreted in urine.

A part of orally administered terephthalic acid was absorbed through the digestive tract and the rest excreted in feces. Almost all of injected terephthalic acid was excreted in urine within 24 hours after administration.

(Received April 8, 1965)

テレフタル酸 (TPA) にはテトラサイクリン類抗生物質 (TC) と同時に投与すれば TC の血中濃度を高め,

*¹ Yahagi-cho, Chiba.

現在国立がんセンター研究所. Present Address: National Cancer Center Research Institute (Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo).