

83.

612.357.6:612.122:612.111.45

登録第431號

膽汁酸ノ血糖降下作用及ビ溶血作用ト

其ノ化學的構造トノ關係

岡山醫科大學生化學教室(主任清水教授)

松 元 健 二
末 富 九 州 男

緒 論

膽汁酸ガ飢餓血糖ノミナラズ葡萄糖注入ニヨル人工過血糖ヲ降下スル作用アル事ハ御前慶造¹⁾, Adlersberg 及ビ Róth²⁾氏等ノ實驗ニヨリ證明セラレ, Chol-酸 及ビ Dehydrochol-酸ガ血糖降下作用ヲ有シ, 而モ其ノ作用ハ膽汁酸ノ化學的構造ニ密接ナル關係ヲ持チ Chol-酸核ニ Keto-基又ハ第2 Alkohol-基ノ存在ガ該作用ニ必要缺クベカラザルモノナル事ガ 田中敬三³⁾氏ニヨリ明カニセラレタリ.

余等ノ一人松元⁴⁾ハ Chol-酸及ビ Desoxychol-酸カラ之等ノ部分的酸化物ヲ臭素化シ, 之ヲ脱臭

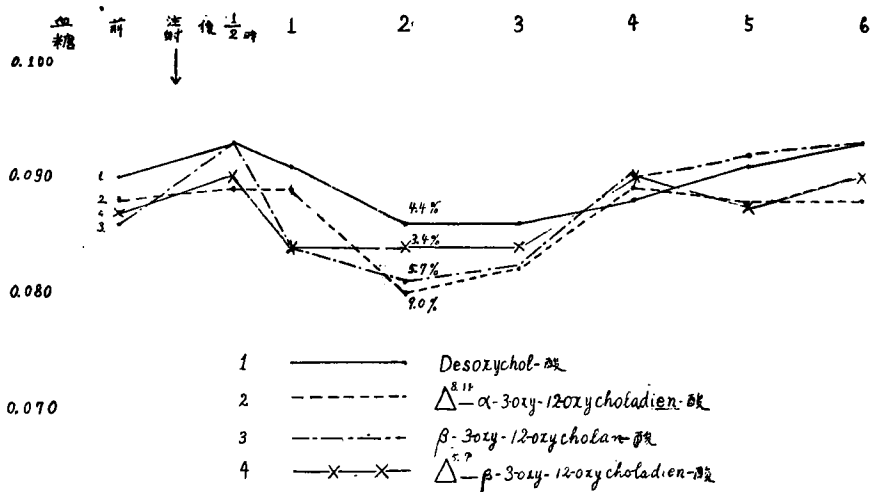
素化水素シテ生ジタル $\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸 及ビ $\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸ニヨリ β -3-oxy-12-oxycholan-酸ヲ作リタルガ, 余等ハ既知ノ Desoxychol-酸即チ α -3-oxy-12-oxycholan-酸ト共ニ之等4種類ノ膽汁酸ノ血糖降下作用ヲ檢シ, 之等膽汁酸ノ血糖降下作用ト其ノ化學的構造トノ關係ヲ檢セリ.

表1 及ビ 圖表1ニ見ラルル通り如上4種類ノ膽汁酸ハ何レモ血糖降下作用ヲ有シ, 其ノ最大降下度ハ何レモ注射後2時間ニシテ見ラレ, Desoxychol-酸即チ α -3-oxy-12-oxycholan-酸ハ平均4.4%, α -3-oxy-12-oxycholan-酸ハ平均

表 1

家 兔 番 號	體 重 * (g)	注 射 前	血 糖 量 (%)							最 降 大 下 血 糖 度 (%)	膽 汁 酸
			注 射 後 時 間								
			½	1	2	3	4	5	6		
1	2550	0.088	0.090	0.090	0.084	0.088	0.084	0.088	0.090	4.5	Desoxychol-酸
2	2250	0.093	0.097	0.092	0.088	0.084	0.093	0.095	0.097	9.6	
平均 値		0.090	0.093	0.091	0.086	0.086	0.088	0.091	0.093	4.4	
1	2500	0.088	0.081	0.082	0.080	0.081	0.088	0.084	0.086	9.0	$\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸
2	2250	0.088	0.097	0.096	0.081	0.084	0.090	0.092	0.090	8.0	
平均 値		0.088	0.089	0.089	0.080	0.082	0.089	0.088	0.088	9.0	
1	2530	0.090	0.104	0.088	0.081	0.084	0.090	0.101	0.102	10.0	β -3-oxy-12-oxycholan-酸
2	2270	0.083	0.083	0.081	0.081	0.081	0.090	0.083	0.084	2.4	
平均 値		0.086	0.093	0.084	0.081	0.082	0.090	0.092	0.093	5.7	
1	2550	0.086	0.088	0.084	0.084	0.086	0.092	0.090	0.092	2.3	$\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸
2	2300	0.088	0.092	0.084	0.084	0.083	0.083	0.086	0.088	5.7	
平均 値		0.087	0.090	0.084	0.084	0.084	0.090	0.088	0.090	3.4	

圖表1 飢餓血糖曲線%



均5.7%, Δ^{8.11}α-3-oxy-12-oxycholadien-酸ハ平均9.0, 及ビΔ^{5.7}β-3-oxy-12-oxycholadien-酸ハ平均3.4%ノ減少率ヲ示セリ。即チ血糖降下作用ハΔ^{8.11}α-3-oxy-12-oxycholadien-酸ガ最も強シ。其ノ作用ハ之ト異性體ニシテ Choladien-酸 核炭素第3位ニアル 第2 Alkohol-基ノ立體的位置ノ差違アル Δ^{5.7}β-3-oxy-12-oxycholadien-酸ノ血糖降下作用ノ平均降下度3.4%ニ比シ遙カニ強シ。然ルニα-3-12-Dioxycholadien-酸トβ-3-oxy-12-oxycholadien-酸トノ血糖降下作用ハβ-酸稍々強ケレドモ殆ド差異ナシト見做ガ可ナラム。

之ニヨリテ膽汁酸ノ血糖降下作用ハCholan-酸核中ニ第2 Alkohol-基ヲ必要トスルガ, Desoxychol-酸ニアリテハ C₃ 位ノ第2 Alkohol-基ノ立體的位置ノ差違ニヨリテハ殆ド左右セラレザル事ガ證明サレタリ。

膽汁酸ノ溶血作用ニ就テハ幾多ノ當教室研究者ニヨリ試驗サレ、其ノ文獻ハ木村敏三⁶⁾氏ノα-及ビβ-Hyodesoxychol-酸ノ溶血作用實驗ニ於テ記載セラレ、之等諸家ノ實驗ニヨレバ溶血作用ハ膽汁酸ノ種類ト血球ノ種類ニヨリ相異ルト云フ。木村氏ノ實驗ニヨレバβ-Hyodesoxychol-酸ノ溶血作用ハ其ノ異性體タルα-酸ヨリ強ク、又京極

一久氏ノ實驗ニヨレバβ-3-oxy-12-Ketocholan-酸ノ溶血作用ハα-3-oxy-12-Ketocholan-酸ヨリ強シト云フ。即チ溶血作用ハCholan-酸核 C₃ニアル第2 Alkohol-基ノ立體的位置ニヨリ異リβ-位ハα-位ヨリ毒作用強キコトヲ知ル。

依ツテ余等ハ上記血糖降下作用ヲ檢シタル2種類ノ膽汁酸、即チα-及ビβ-Desoxychol-酸ト共ニΔ^{8.11}α-3-oxy-12-oxycholadien-酸、Δ^{5.7}β-3-oxy-12-oxycholadien-酸ニ就キ山羊赤血球ニ及ボス溶血作用ヲ試驗シ、其成績ヲ比較スルニ、表2ニ示セル如ク、α-Desoxychol-酸ハβ-酸ヨリ遙ニ強シ。反之、共扼2重結合ヲ有スル2種ノCholadien-酸ハ其ノ共扼2重結合ノ位置ヲ異ニシ且Choladien-酸核 C₃ 位ノ第2 Alkohol-基ノ立體的位置ヲ異ニスレドモ山羊赤血球ニ及ボス溶血作用ハ殆ド異ラズ、只Δ^{8.11}α-3-oxy-12-oxycholadien-酸ノ方ガΔ^{5.7}β-3-oxy-12-oxycholadien-酸ヨリ稍々弱キ事ヲ認ムルニ過ギズ。

即チDesoxychol-酸ニテハ血糖降下作用ニ於テβ-酸ガα-酸ヨリ稍々強ク作用スレドモ、溶血作用ハα-酸ガβ-酸ヨリ遙ニ強シ。即チβ-Desoxychol-酸ハα-酸ヨリ生理的ニシテα-酸ノ解毒サレタル形ト云フベク、β-酸ガCholein-酸ヲ作ラザ

表 1 2

濃 度	1:640	1:960	1:1280	1:1920	1:2560	1:3840	1:5120
Desoxychol-酸	+	+	+	+	+	+	-
$\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸	+	+	±	-	-	-	-
β -3-oxy-12-oxycholadien-酸	+	+	+	-	-	-	-
$\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸	+	+	+	-	-	-	-

十 完全, ± 痕跡, - 陰性.

ルハ松元⁹⁾之ガ既ニ解毒サレタル形ナル爲ト考フルガ適當ニシテ Cholein-酸 形成ガ解毒機轉トナリト云フ廣澤氏⁷⁾ノ業績ニ一致スルモノナリ.

併シ Choladien-酸ニアリテハ Desoxychol-酸ト稍々趣ヲ異ニシ, 其ノ血糖降下作用ニ於テハ $\Delta^{8,11}\alpha$ -酸ハ $\Delta^{5,7}\beta$ -酸ヨリハ遙ニ強ク溶血作用ニ於テハ Dien-基タル共扼2重結合ノ位置ガ異レドモ $\Delta^{8,11}\alpha$ -Dien-酸ガ $\Delta^{5,7}\beta$ -Dien-酸ヨリ稍々弱シ.

實驗方法及ビ成績

1) 血糖降下作用

實驗ニハ同一條件下ニ飼育セル, ヨク發育セル健康ナル雄性家兔ヲ用ヒ, 先ヅ早朝空腹時ニ家兔ノ耳朶靜脈ヨリ採血シ其ノ血糖量ヲ測定シ, 次デ α -及 β -Desoxychol-酸, $\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸, $\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxycholadien-酸ヲ各々0.5%曹達鹽溶液ニ作り, 體重1kgニツキ1.0cc宛ヲ皮下注射シ, 注射後30分, 1時間以後1時間毎6時間後迄採血シ血糖量ヲ測リ, 各膽汁酸ニツキ2例實驗ヲ行ヒ其ノ平均値ヲ求メテ表1ニ示シ, 更ニ之ヲ見易カラシムル爲圖表1ニ曲線ヲ以テ圖示セリ. 血糖測定ハ Hagedorn-Jensen 法ニ據レリ.

表及ビ圖表ニ就テ見ルニ各種膽汁酸何レモ血糖降下作用ヲ有シ, 其ノ作用ハ何レモ注射後2時間ニシテ最も強ク現レ, 其最大降下度ハ α -Desoxychol-酸 4.4%, β -Desoxychol-酸 5.7%, $\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸 9.0%, $\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸 3.4%ニシテ $\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸ガ血糖降下作用最も強シ. 次デ β -Desoxychol-酸ガ強ク, $\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxy-

12-oxycholadien-酸ガ最も弱シ.

以上ノ成績ヨリシテ血糖降下作用ハ Desoxychol-酸ニ於テハ α -酸ヨリ β -酸ガ稍々強キモ先ヅ大差ナシト見ルベク, Dioxcholadien-酸ニ於テハ C₃位ノ第2 Alcohol-基ノ α 型ノモノガ β 型ヨリモ強キコトヲ知ル.

2) 溶血作用

血糖降下作用ヲ檢シタル4種ノ膽汁酸ヲバ曹達鹽トシテ0.9%ノ食鹽水ニ1/100—1/200 Molノ割合ニ溶解シテ山羊赤血球浮游液ニ種々ナル割合ニ加ヘ, 其ノ溶血限界度ヲ測定シ表2ニ之ヲ示シタリ. 其ノ測定ハ Wieland⁸⁾法ニ據レリ. 表2ニ示サル如ク, α -Desoxychol-酸ノ溶血限界濃度ハ1:3840ニシテ, β -Desoxychol-酸ハ1:1280ナリ. 即チ α -酸ノ溶血作用ハ β -酸ヨリ3倍強シ 之ニ反シ Dien-酸ニ於テハ $\Delta^{8,11}\alpha$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸ノ溶血限界濃度ハ 1:960, $\Delta^{5,7}\beta$ -3-oxy-12-oxycholadien-酸ハ 1:1280ニシテ $\Delta^{5,7}\beta$ -酸ハ $\Delta^{8,11}\alpha$ -酸ヨリ1.3倍強キ溶血作用ヲ有ス.

β -Hyodesoxychol-酸ノ溶血作用ハ異性體タル α -Hyodesoxychol-酸ヨリ強キ事ハ木村敏三⁵⁾氏ニヨリ證セラレ, 之Cholan-酸核 C₃位ニアル第2 Alcohol-基ノ立體的位置ノ差違ニヨルナリ. 之ト同ジキ關係ニアル Desoxychol-酸ニアリテハ α -酸ガ β -酸ヨリモ溶血作用強ク, Hyodesoxychol-酸ト全ク反對ノ關係ニアリ. 即チ Cholan-酸核 C₃位ニアル第2 Alcohol-基ノ立體の差違ニヨル膽汁酸ノ生理作用ノ差異モ, 同核中ニ於ケル他ノ第2 Alcohol-基ノ位置ノ異ナルニ由來スルモノナル事明カトナレリ.

以上ノ成績ヨリシテ Desoxychol-酸ハ C₃位ニ於ケル第2 Alcohol-基ノ立體的位_レ置ガ β位ニ變化スル事ニヨリテ其ノ生理作用ヲ異ニシ, 其ノ溶血作用ハ 1/3ニ減弱サルルガ, 其ノ血糖降下作用ハ稍々増強サル。

結 論

1) α-Desoxychol-酸ガ β-Desoxychol-酸ニ異性化スル時ハ血糖降下作用ハ寧ロ上昇スレドモ溶血作用ハ 1/3ニ減弱ス。

2) Δ^{5,11ε}-3-oxy-12-oxycholadien-酸ノ血糖降下作用ハ Δ^{5,7}β-3-oxy-12-oxycholadien-酸ニヨリ著シク強シ。之ニ反シ溶血作用ハ餘リ相違セズ。

摺筆スルニ當リ, 御多忙中終始御懇篤ナル御指導ヲ賜ハリ且御校閲下サレシ恩師清水教授並ニ數野専門部教授ニ對シ深甚ノ謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) 御前, J. of Bioch., 8, 235, 1927. 2) Adlersberg, D. u. Róth, E., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 121, 131, 1927. 3) 田中, J. of Bioch. 14, 463, 1931/32. 4) 松元, J. of Bioch. 36, 173, u. 183, 1942., Arb. Med, Fak. Okayama 8. Heft 1, 1944. 5) 木村, J. of Bioch. 27, 289, 1938. 6) 松元, J. of Bioch. 36, 173, 1942. 7) 唐澤, J. of Bioch. 7, 145, 1927. 8) Wieland, H. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 86, 79, 1920.

(昭和 18 年 10 月 20 日受稿)

84.

612.46-008.6

登録第 432 號

正常家兔腎臓ニ於ケル濾過再吸収ニ就テ

岡山醫科大學稲田内科教室(主任稲田進教授)

醫學士 戸 部 一 郎

第1章 緒 言

腎臓ニ於ケル濾過並ニ再吸収機轉ニ關スル研究ハ甚ダ多クレドモ組織學的研究ノ他ハ多ク蛙類, 犬, 人等ガ用ヒラレ家兔ヲ使用セルモノ尠ク, 余ノ涉獵セル範圍ニ於テハ Mayrs¹⁾, Mc Kay and Cockrill²⁾, Kaplan and Smith³⁾, Taylor, Durry and Addis⁴⁾, 幸寺⁵⁾, 伊藤⁶⁾, 山川⁷⁾等ニ過ギズ。家兔ハ過敏ナル動物ニシテ僅ノ刺戟ニ依リテモ其ノ尿量ニ變動ヲ來シ易キコトハ研究者ノ屢々注意

スル所ニシテ幸寺ハ家兔ヲ背位ニ固定スルノミニテモ既ニ尿排泄ニ變化ヲ來スコトヲ報告セリ。余ハ囊ニ⁸⁾犬ニ就テ内臟神經ノ存在ガ細尿管ニ於ケル再吸収機能ヲ昂進セシムルコトヲ推論セルモ斯カル神經支配ニ依ル影響ハ家兔ニ就テモ亦想像シ得ル。尙ホ家兔ハ僅ノ刺戟ニ依ツテ血壓並ニ血管運動神經ノ作用ニ動搖ヲ來スモノナルコトハ川口⁹⁾, 中島¹⁰⁾等ノ述ベシ所ナリ。而シテ斯カル家兔ガ果シテ腎機能ノ研究ニ用ヒラレ得ルヤ否ヤハ