

63.

612.357.15

各種膽汁酸ノ表面張力降下作用ニ就テ

岡山醫科大學生化學教室(主任清水教授)

大橋要人

石井生夫

[昭和12年12月28日受稿]

*Aus dem Biochemischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.**(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu)*

Über die Oberflächenaktivität der verschiedenen Gallensäurelösungen.

Von

Kaname Ohashi u. Ikuo Ishii.

Eingegangen am 28. Dezember 1937.

Um die Beziehung zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Konstitution der Gallensäure festzulegen, wurde die Oberflächenaktivität der verschiedenen Gallensäure stalagmometrisch vergleichend untersucht, was bei der die Fettspaltung der Lipase fördernden Wirkung der Gallensäure eine Bedeutung haben soll. Es wurde dabei gefunden, dass die Desoxycholsäure (3. 12) eine stärkste Oberflächenaktivität hat und dann kommen der Stärke nach in der Reihenfolge: Cholsäure (3. 7. 12), Chenodesoxycholsäure (3. 7), Hyodesoxycholsäure (3. 6) und Ursodesoxycholsäure (3. Epi-7).

Die Oxygruppe in der Stellung C₇ od. C₆ des zweiten Ringes im Gallensäuremolekül kann also auf die Oberflächenaktivität der Gallensäure hemmend beeinflussen und für die Oberflächenaktivität die Oxygruppe in der Stellung C₁₂ des dritten Ringes eine grosse Rolle spielen, wie Shoda bei der die Fettspaltung der Lipase fördernden Wirkung der Gallensäure beobachtet hat. (*Autoreferat*)

膽汁酸鹽類が強力ナル表面張力降下作用ヲ有スルハ Bayer 氏 (1908)¹⁾ 以來一般ニ認メラルル所ニシテ, 爾來 Seifenlösung ガ體液等ノ表面張力ニ及ボス膽汁酸ノ影響或ハ膽汁酸ノ表面活性能ニ及ボス蛋白質其ノ他各種鹽類ノ影響等ニ關シテ幾多ノ研究業績アリ。就中, Sugino (1930)²⁾, Shiono (1931)³⁾ 氏等ハ膽汁酸, 殊ニ「タウロヒヨール酸」ノ表面活性能ハ其ノ解離度ニ比例ストノ結論ニ到達セリ。更ニ膽汁酸ノ表面活性能ガ其ノ種類ニヨリテ異ル事モ亦一般ニ識ラルル所ニシテ, Neubauer 氏 (1922)⁴⁾, Gillert 氏 (1926)⁵⁾ 等ニ據レバ, 表面張力降下度ハ「デゾオキシヒヨール酸」最モ強く, 「アボヒヨール酸」, 「ヒヨール酸」ノ順ニ之ニ次ギ「デヒドロヒヨール酸」最モ弱シト云フ。

他方 Shoda 氏 (1926-27)⁶⁾, Yonemura 氏 (1926)⁷⁾ 等ハ膽汁酸ノ「リバーゼ」促進作用ガ膽汁酸ノ種類ニヨリテ異リ, 「デゾオキシヒヨール酸」最モ強力ニシテ, 「ヒヨール酸」, 「ヘノデゾオキシヒヨール酸」, 「ヒオデゾオキシヒヨール酸」ノ順ニ之ニ亞グコトヲ證明セリ。更ニ Shoda 氏ニ據レバ膽汁酸分子中ニ於ケル C-環ノ OH-基 (C₁₂) ガ「リバーゼ」促進作用ニ重要ナル役割ヲ演ジ, B-環ノ C₇ ニ於ケル OH-基 ハ寧ロ該作用ヲ抑制スルモノノ如シ。Kaziro 氏 並ニ Tsuji 氏等 (1930)⁸⁾ ハ又「アボヒヨール酸」, 「デオキシヒヨレン酸」 並ニ「デオキシヒヨラダイエン酸」ハ略ボ同様ナル「リバーゼ」促進作用ヲ有シ, 「デヒドロヒヨール酸」ハ該作用ヲ有セザルヲ確メ, Fürth 及ビ Schütz 氏等⁹⁾ (1906) ト共ニ膽汁酸ノ「リバーゼ」促進作用ニ對シテハ其ノ分子

中ノ OH-基ガ必須條件ナル事ヲ主張セリ。

抑々膽汁酸鹽類ノ「リバーゼ」促進作用ノ化學的機轉ニ關シテハ E. F. Terroine 氏 (1909-10)¹⁰⁾, 或ハ Magnus (1906)¹¹⁾, Donath (1907)¹²⁾, Fürth u. Schütz⁹⁾ (1906) 氏等ガ膽汁酸ノ「リバーゼ」ニ對スル直接的作用ヲ主張スルニ反シ, Willstätter (1923)¹³⁾ ハ該促進作用ハ膽汁酸鹽ガ酵素及ビ「ズブストラート」トニ吸着シテ膠質小體ヲ生ズルニ因ル間接的作用ニ歸セシメタリ。而シテ表面活性能ト吸着力トハ次式ニ示ス如ク關係ニアル故ニ (Gibbs ノ定理), 吸着力 (T) ハ表面活性能ニ直接ニ比例スルニ非ズシテ, 若シ

$$T = -kc \frac{\sigma}{ac}$$

T : 單位面積上ニ吸着セラレタル溶質

k : 恒數 (溫度一定ノ時)

c : 溶液ノ濃度

σ : 表面活性能力

濃度一定ナル場合ニハ表面活性能 (縱軸) ト濃度 (橫軸) ヲ表ハス曲線ノ Tangent $\left(\frac{\sigma}{ac}\right)$ ニ比例シ, 從ツテ該曲線ガ急峻ナレバ急峻ナル程吸着ハ強大ナルベシ。果シテ Willstätter 氏ノ所說正シトセバ, 各種膽汁酸鹽類ノ「リバーゼ」促進作用ノ強弱ト該曲線ノ勾配 (或ハ急峻度) トハ並行スベキナリ。

最近 Kyogoku 氏 (1937)¹⁴⁾ ハ膽汁酸分子ノ C₃ ノ OH-基ノ立體的位置ヲ異ニスル 2 ツノ「オキシ酸」即チ「 α -及ビ β -3-オキシ-12-ケトヒヨラン酸」ノ「リバーゼ」 並ニ表面張力ニ及ボス作用ヲ比較セシニ, 兩作用ハ互ニ平行シ, 且 α -酸ハ β -酸ヨリ遙ニ作用強力ナルヲ認メタリ。然ル所熊膽中ニ發見セラレタル「ウルソデゾオキシヒヨール酸」ハ Kaziro (1929-31)¹⁵⁾,

Iwasaki (1936)¹⁶⁾ 氏等ノ研究ニ據レバ「 α -3- β -7-ニオキシヒヨラン酸」ハ「ヘノデゾオキシヒヨール酸」(「 α -3-7-ニ-オキシヒヨラン酸」)ノ C₇ニ於ケル Epi 型ニシテ、此兩者ノ「リパーゼ」促進作用ハ Iwasaki 氏(1936)¹⁷⁾ニ據レバ、「ウルソ酸」ニ於テ「ヘノ酸」ニ於ケルヨリ強力ナルヲ認ム。仍テ余等ハ之等兩「ニオキシ酸鹽」水溶液ノ種々ナル濃度ニ於テ表面張力ヲ「スタラグモメーター」ニヨリテ測定シ、表面張力—濃度曲線ヲ作製シ、以テ Willstätter 氏ノ所說ノ適用性如何ヲ検討シ、併セテ同一條件下ニ「ヒヨール酸」、「デゾオキシヒヨール酸」、「ヒオデゾオキシヒヨール酸」ニ就テモ同様ナル實驗ヲ行ヒ、膽汁酸ノ化學構造ト表面活性能トノ關係、更ニ「リパーゼ」促進作用トノ關係ヲ窺ハントセリ。

實驗方法

使用セル膽汁酸ハ何レモ數度ノ再結晶法ニヨリテ純粹ナルモノトナシ、正當ナル融點ヲ示スモノヲ用ヒ、之ヲ先ヅ 1% 曹達鹽溶液トナシ、次第ニ稀釋度ヲ高メテ 0.0001% 迄ノ各種溶液ヲ作り、實驗ニ供シタリ。溶液ノ表面張力ハ Ostwald 氏ノ「スタラグモメーター」ニヨリテ測定シ、測定値ハ水=100 トシテ Normaltropfenzahl ヲ算ゲタリ。

表面張力—濃度曲線ハカクシテ得タル表面張力値ヲ縱軸ニ、濃度ヲ横軸ニトリテ作製セリ。

實驗成績並ニ考按

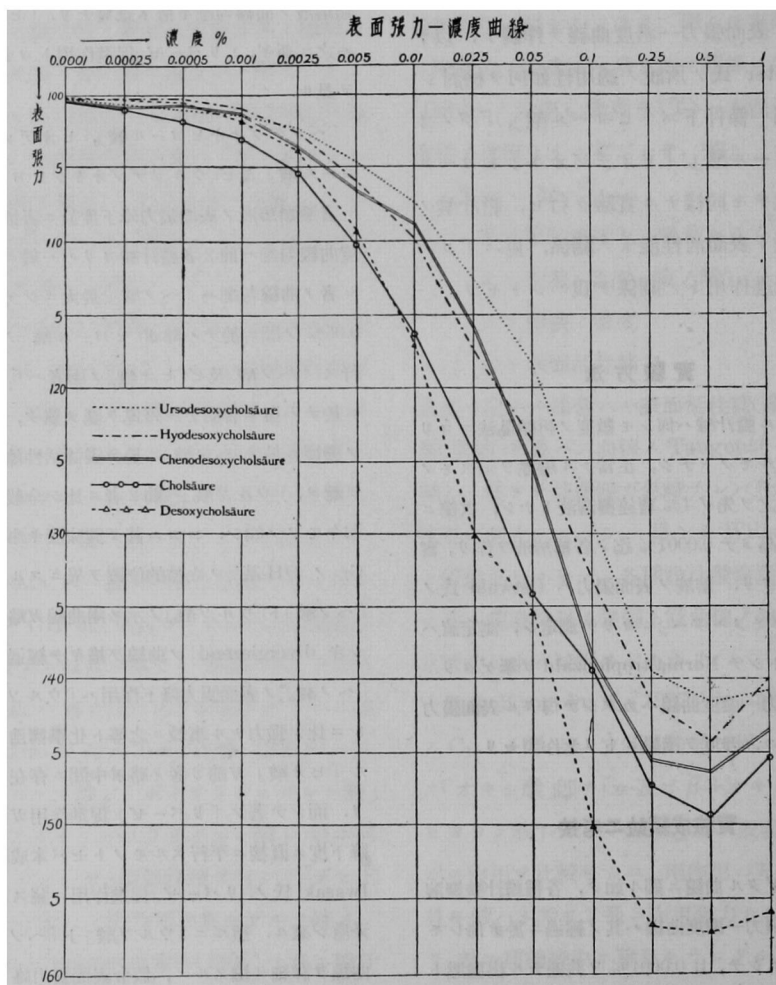
次ニ掲ゲタル曲線ニ觀ル如ク、各種膽汁酸鹽溶液ノ表面張力—濃度曲線ハ其ノ經過ニ於テ何レモ大略同様ニシテ、且 0.0001% ヲ共通ナル出發點トナシ、略ボ divergierend ニ經過スルヲ見ル。從ツ

テ大體ニ於テ下位ニ位スル曲線程勾配急峻ニシテ、從ツテ其ノ Tangent ハ大ナル故ニ下位ノモノ程吸着力大ナリ。各曲線ハ 0.01—0.0025% 附近ヨリ漸次互ニ引離レ、0.01—0.25% 附近ニ於テ殆ド各曲線平行ニ經過スルヲ見ル。0.5% ニ於テハ各種鹽溶液トモ表面張力ノ最大値ヲ示シ、1% 附近ニ於テハ寧ロ輕減スル傾向アリ。表面張力降下度ハ Neubauer 及ビ Gillert 氏等ガ認メタル如ク、「デゾオキシヒヨール酸」最モ強力ニシテ、且其ノ鹽類溶液ノ曲線勾配モ概ネ急峻ナリ。「ヒヨール酸」ハ之ニ亞ギ、「リパーゼ」促進作用トヨク平行スルヲ見ル。

「ヘノデゾオキシヒヨール酸」、「ヒオデゾオキシヒヨール酸」及ビ「ウルソデゾオキシヒヨール酸」ノ 3 者鹽類溶液ノ表面張力降下度並ニ表面張力—濃度曲線勾配ハ前 2 者膽汁酸ヨリハ一般ニ劣リ、且 3 者ノ曲線勾配ハ「ヘノ酸」最大ニシテ、0.01—0.05% ノ間ニ於テハ略ボ「ヒヨール酸」ノ夫レニ並行ス。「ヘノ酸」及ビ「ヒオ酸」ノ兩者ハ 0.05% 以下ニ於テハ概ネ著明ナル差違ヲ認メ難ク、ソレ以上ノ濃度ニ於テ「ヘノ酸」ニ於テ表面活性能稍々強キヲ認メ、「ウルソ酸」ハ前 2 者ニ比シ全般ニ作用弱キモノノ如シ。ココニ基ダ興味深キ事實ハ單ニ C₇ ノ OH-基 ノ立體的位置ヲ異ニスルノミナル「ヘノ酸」ト「ウルソ酸」ノ示ス兩曲線ガ略ボ互ニ美シキ divergierend ノ曲線ヲ描キテ經過シ、而モ「ヘノ酸」ノ表面張力降下作用ハ「ウルソ酸」ノ夫レニ比シ強力ナル事並ニ之等ト化學構造ノ酷似セル「ヒオ酸」ガ前 2 者ノ略ボ中間ニ存在スル事ナリ。而シテ若シ「リパーゼ」促進作用ガ表面張力降下度ニ直接ニ平行スルモノトセバ本成績ハ上記 Iwasaki 氏ノ「リパーゼ」促進作用ニ關スル成績ニ矛盾シ來ル。然ルニ「ウルソ酸」ト「ヘノ酸」ノ兩曲線ヲ詳細ニ檢スルニ、假令表面張力降下度ノミナラズ、曲線勾配ノ急峻度ニ於テモ後者ガ概ネ強

大ナルヲ認メ得ルト雖モ, 0.1—0.5% ノ附近ニ於テハ曲線勾配ハ寧ロ「ウルソ酸」ニ於テ強大ナルヲ見ル。而シテ之等兩者ノ「リパーゼ」促進作用ヲ現ハス濃度ハ正ニ 0.1% 以上ナレバ, 「ウルソ酸」ノ「リパーゼ」促進作用ノ「ヘノ酸」ノ夫レヨリ強力ナルハ又 Willetätter 氏ノ所説ニヨツテ矛盾ナク説明シ得ラルベシ。即チ 0.1% 以上ノ濃度ニ於テハ

「ウルソ酸」溶液ノ吸着作用ハ「ヘノ酸」溶液ノソレニ比シテ大ナル爲ニ, 同濃度ニ於テ表面張力降下度小ナル「ウルソ酸」ガ却ツテ「リパーゼ」促進作用強大トナルベシ。仍テ余等ハ更ニ Kyogoku 氏ガ嚮ニ主張セル膽汁酸ノ立體構造上ノ差違ニヨル物理化學的性質ノ變化ヲ, C_7 ニ於ケル OH-基ノ立體的差違ニ於テモ認メ得タル事ヲ特筆セントス。



膽汁酸量 g/dl	Normaltropfenzahl					摘 要
	Desoxychol- säure	Cholsäure	Chenodes- oxycholsäure	Hyodesoxy- cholsäure	Ursodesoxy- cholsäure	
0.0001	100.00	100.00	100.01	100.01	100.00	Normaltropfenzahl = $\frac{\text{檢液ノ滴數}}{\text{水ノ滴數}} \times 100$
0.00025	100.13	100.95	100.35	100.14	100.35	
0.0005	100.61	101.84	100.69	100.14	100.97	
0.001	101.16	102.66	101.25	100.76	101.25	
0.0025	103.90	105.33	103.47	102.36	102.36	
0.005	109.30	110.19	106.38	105.90	104.44	
0.01	116.90	116.35	108.74	109.85	107.22	
0.025	130.93	121.02	115.75	117.63	112.56	
0.05	135.18	134.36	125.33	123.59	118.33	
0.1	150.23	139.21	138.45	133.24	129.29	
0.25	156.87	147.16	145.44	141.60	13.921	水ノ Tropfenzahl = 11.41 (溫度ニヨリ殆ド變化 ナシ)
0.5	157.42	149.34	146.14	144.41	141.08	
1.0	156.19	145.24	144.34	140.25	141.92	

以上ノ成績ヲ通覽スルニ Shoda 氏ガ膽汁酸ノ「リパーゼ」促進作用ニ就テ主張セル所ノ C₁₂ ノ OH-基ハ該作用ニ於テ重要ナル役割ヲ演ジ、一方 B 環ノ OH 基ハ抑制的ニ作用ストノ所説ハ膽汁酸ノ表面活性能ニ對シテモ亦適用シ得ルヲ認ムベク、且 B 環ノ C₆ ト C₇ ノ OH-基ハ略ボ同程度ノ作用ヲ示スモノノ如シ。C₇ ノ OH-基ノ立體的位 置ヲ異ニスル「ヘノ酸」ト「ウルソ酸」ニ於テハ表 面活性能ハ明カニ前者ガ強大ナリ。

尙ホ各種膽汁酸ノ「リパーゼ」促進作用ト表面強 力ニ濃度曲線トヲ比較對照スルニ膽汁酸鹽溶液ノ 「リパーゼ」促進作用ハ Willstätter 氏ノ所説ノ如 ク概ネ其ノ吸着力ニ平行スト雖モ、尙ホ表面活 性能自體ヲモ考慮ニ入レザルベカラズト思惟セラ ル。何トナレバ該曲線勾配ノ急峻度ハ各種膽汁酸 ニ於テ略ボ類似セルニ拘ラズ、「デゾオキシヒョー ル酸」、「ヒヨール酸」ノ「リパーゼ」促進作用ハ他

ノ「デオキシ酸」ノソレヨリ遙ニ大ナルヲ認ムレ バナリ。

結 論

1. 「ヒヨール酸」、「デゾオキシヒヨール酸」、 「ヘノデゾオキシヒヨール酸」、「ウルソデゾオ キシヒヨール酸」竝ニ「ヒオデゾオキシヒョー ル酸」ノ曹達鹽溶液ニツキ、0.0001 乃至 1%ノ 濃度ニ於テ「スタラゴメーター」ニヨリ表面 張力ヲ比較測定セリ。

2. 表面活性能ハ「デゾオキシヒヨール酸」 最も強く、「ヒヨール酸」、「ヘノデゾオキシ ヒヨール酸」、「ヒオデゾオキシヒヨール酸」、 「ウルソデゾオキシヒヨール酸」ノ 順ニ之ニ 亞グ。

文 獻

- 1) *Bayer, G.*, Bioch. Z., 13, 231, 1908. 2) *Sugino, R.*, J. of Bioch., 11, 31, 1930.
 3) *Shiono, M.*, J. of Bioch., 12, 83 u. 317, 1931. 4) *Neubauer, E.*, Bioch. Z., 130, 556, 1922.
 5) *Gillert, E.*, Z. f. gesamt. exp. Med., 48, 255, 1926. 6) *Shoda, M.*, J of Bioch., 6, 395, 1926.
 7) *Yonemura, S.*, J. of Bioch., 6, 291, 1926. 8) *Kasiro, K.* u. *Tsuji, K.*, J. of Bioch., 11, 333, 1930.
 9) *Fürth, O. v.* u. *Schütz, T.*, Hofmeister's Beitr., 9, 28, 1906. 10) *Terroine, E. F.*, Bioch. Z., 23, 404 u. 429, 1909-10. 11) *Magnus, F.*, Hoppe-Seyler's Z., 48, 373, 1906.
 12) *Donath, H.*, Hofmeister's Beitr., 10, 390, 1907. 13) *Wilstätter, R.*, Hoppe-Seyler's Z., 125, 93, 1923. 14) *Kyogoku, K.*, Hoppe-Seyler's Z., 250, 253, 1937. 15) *Kasiro, K.*, Hoppe-Seyler's Z., 185, 151, 1929; 197, 206, 1931. 16) *Iwasaki, T.*, Hoppe-Seyler's Z., 244, 181, 1936.
 17) *Iwasaki, T.*, Arb. Med. Fakult. Okayama, 5, 113, 1936.