

Title	Adrenalineの一代謝経路に関する研究
Author(s)	磯尾, 泰樹
Citation	大阪大学, 1960, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28201">https://hdl.handle.net/11094/28201</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	磯 尾 泰 樹 いそ を やす き
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 0 3 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 生 理 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Adrenaline の一代謝経路に関する研究
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 今 泉 礼 治 教 授 須 田 正 巳 教 授 吉 川 秀 男

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 目 的

Adrenaline (Ad) の代謝機序として, monoamine oxidase (MAO) に依る oxidative deamination, o-methyltransferase に依る 3 位の O-methylation 及硫酸, グルクロン酸抱合等が知られている。しかし尚, 不明の点は多く, Ad の代謝産物として尿から分離されているものの中には未だ同定されていないカテコール誘導体が二, 三ある。一方, 側鎖の  $\beta$  位が ketone である Adrenalone (Lon) は既に Ad の中間代謝産物として分離同定されているが, 更に Lon の代謝を in vitro, in vivo に究明する事に依って Ad の代謝経路の一つを明確にする事が期待された。

## 方 法

## A) in vivo の実験

Ad } を { モルモット } の腹腔内に投与し { HCl } 存在下に集尿す。 { アルミナ吸着 }  
Lon } を { 家 兎 } { EDTA } { カarbon吸着 }  
(カテコール体を吸着) } 后, { 醋酸 } で溶出し, 更に { エーテル抽出(+)} 操作后  
(メトキシカテコール体も吸着) } { 硫酸 } { エーテル抽出(-)}  
{ Amb IRC 50 } によるカラムクロマトグラフィーで分割し 280m $\mu$  に於る吸光度を測定し,  
{ Dowex 1 x 2 }

各, ピークに就て, spectrophotometry (紫外部吸収曲線測定) paperchromatography'その他により同定を試みた。

## B) in vitro の実験

0.25M sucrose { モルモット } 肝臓 homogenate を遠心分離法により fractionation す。Lon を基質  
として incubation し酸アルコールで除蛋白→アルコールを減圧蒸溜で除去→エーテル抽出 (酸性) →  
エーテル蒸発→水に溶出→ { Paperchromatography } その他により代謝産物の同定を行った。  
{ columnchromatography }  
{ spectrophotometry }

## 結 果

### A) in vivo

#### a) Lon注射尿中に

- ① Lon の3%前後がそのまま排泄される。
- ② Lon の代謝産物としてプロトカテキューアルデヒド (PA) が出る PA は 280m $\mu$ , 310m $\mu$ , に peakのある, 紫外部吸収曲線, IRC-50 カラムクロマトによる fraction number の一致, 醋ブタによる paperchromatography の Rf の一致, エーテル可溶性, Folin, AgNO<sub>3</sub> 反応陽性, ニンヒドリン反応陰性, ED 値の一致等で同定された。
- ③ Lon の3位に methoxylation が起ったとみられるメトキシロンが Lon の排泄量以上に出る。
- ④ PA の3位に methoxylation が起ったとみられる vanillin が略々確実に検出される。

#### b) Ad 注射尿中に

- ① Ad が2%前後そのまま排泄される。
- ② Ad の代謝産物として PA が検出される。

### B) in vitro

- ① モルモット, 家兎肝臓には Lon を PA に代謝する enzymic activity が存在する。
- ② その活性はマイクロゾーム部分に最も強い。
- ③ モルモットに家兎より強い活性がみられる。
- ④ 反応の optimal pH は7.5である。
- ⑤ 流水透析により失活しない。
- ⑥ anaerobic には反応は進まない。
- ⑦ marsilid による inhibition がみられるが, KCN による inhibition はない。
- ⑧ PA は少くも肝臓を酵素材料とすると, プロトカテキューイツク酸に迄酸化されない。
- ⑨ CO<sub>2</sub> の発生はない。
- ⑩ formic acid の生成が定性的に証明される。
- ⑪ PA 以外にエーテル可溶性カテコール体は認められない。

## 総括及討議

Ad 及Lon 投与動物尿中から同一の代謝産物である PA を検出し, in vitro に於ても, Lon $\rightarrow$ PA の酵素活性を肝臓中に見出し得た事は, Lon をintermediate とする Ad の一つの代謝経路を強く提案するものである。現在の代謝産物の不明のもの少くも一つは PA であると考えられる。又現在 Ad の終末代謝産物の一つと考えられている 3-4 dihydroxyphenyl mandelic acid に比して PA はその側鎖の carbon 数が一つ少くしかも酸とはならずアルデヒドの儘尿中に排泄されるのは興味のある所である。事実 PA は少くも肝臓では容易に酸化されない事がmanometrically にも spectrophotometrically にも確かめられたし非酸素的にも諸種の化学操作に極めて安定である事がわかった。

一方 PA が Ad の代謝産物らしい事は最近 Davison も指摘しているがその生成機序は明示されていない。Lon, PA にmethoxylation が加ったメトキシロン, バニリンが尿中に排泄されるのはカテコール

体に起る methoxylation (Ad→メタネフリン, マンデル酸→メトキシマンデル酸) を考える時, 容易に理解される。

Lon→PA の enzymic conversion は最初 one step の反応かと思われたが, anaerobic で反応が進まない事や marsilid (必ずしも特異的な MAO inhibitor ではないが) による inhibition がみられる事から Lon は MAO に依って酸化されついで PA と formic acid に分解されるものと解される。

### 論文の審査結果の要旨

Adrenaline (Ad) の代謝機序として現在迄 monoamineoxidase による oxidative deamination, catechol-o-methyl-transferase による 3 位の o-methylation 及び硫酸抱合らが挙げられておりその代謝産物の何れもが  $\alpha$ - $\beta$  carbon linkage intact のままであるというのが, 従来の定説であった。著者は比較的大量の Ad を家兎に投与してその尿中から protocatechu aldehyde (PA) を分離同定し Ad の代謝産物の中には PA の様に  $\alpha$ - $\beta$  carbon linkage を attack されるものがある事を明らかにした。この事は最近に至って Armstrong らが Ad の代謝産物として protocatechuic acid を検出したと称している事実と考えあわせて甚だ興味深い。しかし著者はモルモット及び家兎に PA を投与してもその尿中には protocatechuic acid は検出されず PA の一部はその儘尿に排泄される事を実証した。

一方著者は Ad の代謝産物として検出された PA が adrenalone (Lon) から in vitro, in vivo で容易に生成される事を明かにした。即ち Lon を投与したモルモットの尿を分析して methoxy-Lon, PA 及び vanillin の三者をその代謝産物として検出した。in vitro に於てはモルモット肝臓を酵素材料として PA が Lon から生成される事を実験明しその活性は microsome 部分に最大である事及び該酵素反応は二つの step からなり先ず Lon がモノアミノキシダーゼによって deaminate され, ついで formic acid と, PA に加水分解される等を明らかにした。

Ad は側鎖の  $\beta$  位が脱水素されて Lon が生成される事が知られているが, 著者は以上の実験成績から Ad の代謝産物として尿中に検出された PA が Lon を intermediate として生成される可能性を指摘し Lon を intermediate とし PA を終末代謝産物とする Ad の一つの代謝経路を提案した。

最近, isotope 及び resin column chromatography らの使用によって catecholamine の代謝に就ても大いに研究が進んだが未だ解明されるに至らぬものも少なくない。就中 Ad の代謝産物でありしかも catechol 体でありながら同定されるに至らぬものが二三あるが, 著者がこの中の一つは PA である事を実験証明した事は, 新たな生体内の一代謝形式を提案すると同時に Ad 代謝の研究に一分野を開き今後の Ad 代謝研究に貢献する所大であると確信するものである。