

## 3,12-Dioxy-7Ketocholesterol-酸の生体内運命に就いて

岡山医大生化学教室 (指導 清水教授)

西 本 洋

[昭和 28 年 10 月 23 日受稿]

動物体内に於て、重要な生理作用を営む物質の一つである胆汁酸の生成機転並びに其の生体内の運命に関しては、古くより生化学者の注目の的であつた。当教室での多年の研究に依ると動物に Keto-胆汁酸を注射した場合、尿中に出る胆汁酸を検査して見ると Keto-基は動物体内で Methylene-基亦は Hydroxyl-基に還元されることが多数の実験から明にされた。然るに此の場合尿中に証明される胆汁酸は注射した胆汁酸の精々10%に過ぎぬことは以前から疑問であつた。即ち片岡<sup>1)</sup>は家兎に 27g の 3,7-Dihydroxy-12-ketocholan-酸を注射し尿中から 50mg の Chenodesoxychol-酸を発見し金光、岩城<sup>2)</sup>は海猿に同じ胆汁酸 23g を注射し尿中から 50mg の Desoxychol-酸を発見、又金光<sup>3)</sup>は蟻に 3,7-Diketo-cholesterol-酸 35g を注射し尿中から 0.7g の 3-Hydroxy-7-ketocholan-酸を発見して居る。最近荒田<sup>4)</sup>は海猿に 4.5g の 3-Hydroxy-12-ketocholan-酸を注射したが、尿中から少量の Desoxychol-酸及微量の Chenodesoxychol-酸と思はれるものを検出したにすぎない。一方 1942 年 Schmidt<sup>5)</sup>等は Chol-酸を海猿に投与した場合 Chol-酸の水酸基は C<sub>7</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>3</sub> の順に酸化され遂に分解されるが、其は腸内細菌の作用に依るものとし、腸内細菌を純粋培養して実験を行い之を確めた。然し胆汁酸の生体内の分解は腸内細菌に依る他は行はれないかどうか、或ひは keto-胆汁酸が更に分解される場合には如何なる物質となるかと言ふ様な点には全く触れて居ない。一方、同じ Steroid 系物質である性ホルモンの研究では其の生成機転乃至、生体内代謝に関しては或程度の解明を見たが、Steroid 核の生体内の運命に就いては未だ発表を見ない。当教室仁科<sup>6)</sup>は 3-Hydroxy-7-

keto-cholesterol 酸 30g を家兎腹腔内に注射し、尿糞及各種臓器を検査し其の結果胆汁酸として、4.6g を証明した他残りの約 25g はどうなつたか全く不明であつた。唯此の時 4g の安息香酸と 0.7g の馬尿酸が尿中から発見された。安息香酸は元来家兎尿中の正常成分であり、食物に依つても其の排泄量は変る為確実な断定は出来なかつたが、然し Steroid 核から Benzene 核の出来ることは Cholesterol から Benzene 核を持つ女性ホルモンが出来ると言ふ近年の業績からも充分考へられることである。此の安息香酸の増加と言ふことは重要な一つの示唆となる発見であり胆汁酸が分解する際、安息香酸になるや否やを決定する事は Steroid 代謝全体としても興味ある事である。そこで、著者は Keto-胆汁酸が体内で分解される場合、少くも其の一部は安息香酸になるものではなからうかと考へ、家兎に 3,7-Dihydroxy-12-ketocholan-酸を注射し、其の尿中の安息香酸及び馬尿酸を定量し、其の増減から現在まで全く不明であつた Keto-胆汁酸代謝、或は Steroid 代謝の方面に一脈の手懸を得る目的で本実験に着手した。

### 安息香酸及馬尿酸の定量方法

安息香酸の定量には G. W. Raizis<sup>7)</sup> and H. Dubin の法を用ひ、尿を濃硝酸で酸性にした後、Toluol で安息香酸を抽出し、Toluol 溶液を N/10 Na-alcolate で滴定して、之から計算によつて算出した<sup>8)</sup>。馬尿酸の定量には尿を硫酸<sup>9)</sup>性にした後、Äther で連続抽出し、Äther 抽出液から Äther を除いた後、石油 Äther 可溶部を除去し残つたものを水に溶かし之を N/10 苛性ソーダ溶液で滴定算出した。

### 実験方法並に結果

実験動物として、家兎体重 2 kg のものを“おから”を主とする一定の飼料で飼育し、此の家兎の一日の尿を集め、まず正常値を測定して、表 I の如き結果を得た。

(表 I) 正常家兎尿中安息香酸及馬尿酸量

家兎番号	家兎体重 (g)	24時間尿量	安息香酸量 (g)	馬尿酸量 (g)
No. 1	2160	240	0.00504	0.190
No. 2	2270	230	0.00483	0.180
No. 3	2240	260	0.00546	0.202
No. 4	2170	200	0.00420	0.178
No. 5	2190	230	0.00491	0.185
No. 6	2300	250	0.00525	0.198

次に 3% Na-3,7-dihydroxy-12-ketocholan 酸溶液 5cc あて朝夕 2 回、計 10cc を注射し、注射前の値と注射第一日、第二日、第三日目の値を測定し、6 匹の家兎の平均値を表 II に示した。

表 II

平均尿量	日 数	尿中安息香酸量 (g)	尿中馬尿酸量 (g)
230cc	注射前日	0.0049	0.188
200cc	1	0.0210	0.170
210cc	2	0.0042	0.180
220cc	3	0.0048	0.182

即ち、注射当日の安息香酸量は約 4 倍に増加した。此の様な結果は胆汁酸を経口的に与へて変らぬかどうかを見るために 1 g の同じ胆汁酸をカテーテルを用ひてのませ 6 匹の平均値をとると表 III の結果を得た。

表 III

平均尿量	日 数	尿中安息香酸量 (g)	尿中馬尿酸量 (g)
200cc	注射前	0.00360	0.154
140cc	1	0.00338	0.131
130cc	2	0.00333	0.127
180cc	3	0.00351	0.153

此の場合投与前と殆んど差を認めなかつた。更に経口的に投与する胆汁酸の量を 2 g に増して表 IV の成績を得た。

即ち此の場合安息香酸量は終始殆んど不

変であつたが馬尿酸は注射当日約二倍に達した。

表 IV

平均尿量	日 数	尿中安息香酸量 (g)	尿中馬尿酸量 (g)
165cc	注射前	0.00348	0.152
120cc	1	0.00328	0.270
150cc	2	0.00315	0.135
160cc	3	0.00331	0.144

### 考 按

安息香酸は Benzol を核を含む Amino 酸の代謝産物として生じ大部分は Glycine と化合し、馬尿酸として尿中に出ることが知られて居る。著者の実験に依ると腹腔内に Keto-胆汁酸を投与した場合、安息香酸量は明に増加して居るが、此の量も正常の尿中に排泄される馬尿酸の量の約 10% の増加にすぎない。他方 2 g 経口的に投与した場合は、第一日目の尿中馬尿酸量は約 2 倍近く迄増加して居る。之は経口的に投与した場合、胆汁酸は全て肝臓に行き、そこで酸化され馬尿酸になるに反し、腹腔内投与の場合は酸化され、安息香酸にはなるが一部分しか肝臓に行かないため馬尿酸が出来難いものとも考へられる。然し一方胆汁酸は体内の種々なる酵素の活性に重要な関係を持つて居ることは既に知られて居り、此の方面からの検討も必要と思はれる。即ち、Keto-胆汁酸注射による安息香酸量の増量及び馬尿酸量は酵素作用による支配を受け、生じた安息香酸が胆汁酸塩の為 Glycine と結合して馬尿酸となるのを防害された為安息香酸量の増量となり、直接胆汁酸から安息香酸が生じたとは考へないことである。

然し以上の結論には、更に広汎な実験的裏付けが必要であり、各臓器個々の胆汁酸に対する態度も吟味する必要がある。

### 結 論

Keto-胆汁酸である 3,7-Dihydroxy-12-Ketocholan-酸を家兎に投与し、尿中馬尿酸及安息香酸を定量し、次の成績を得た。

- 1) 1日0.3g腹腔内投与の場合第一日目の尿中安息香酸の増量を見た。変化はないが2g投与の場合、第一日目の尿中に馬尿酸の増量を見た。
- 2) 1g, 経口的に投与した場合は著明な

参 考 文 献

- 1) 片岡 穆 : J. Bioch. **36**, 61, (1944)
- 2) 岩城寛治 : J. Bioch. **35**, 149. (1942)
- 3) 金光 邁. 岩城寛治 : J. Bioch. **36**, 163. (1944)
- 4) 荒田英孝 : 未発表
- 5) Schmidt, L. H. : J. B. C. **143**, 771, (1942)
- 6) 仁科桂一 : 未発表
- 7) Raiziss, G. W. and H. Dubin. : J. B. C. **26**, 20, (1915)
- 8) J. Kanzaki. : J. Bioch. **16**, 105, (1932)
-