

石黒伊三雄, 篠原力雄, 太田好次: 数種哺乳動物のトリプトファン代謝の酵素活性と尿中代謝産物に関する研究

Isao Ishiguro, Rikio Shinohara and Yoshiji Ohta: Studies on Urinary Metabolites and Enzymic Activity of Tryptophan Metabolism of Several Mammals

Summary

The difference on various enzymic activities and excretion of urinary metabolites of tryptophan in the rat, mouse, guinea pig and rabbit were observed quantitatively.

Level of liver tryptophan oxygenase induction by L-tryptophan and cortisone were showed so highly activity at rat and mouse than guinea pig and rabbit. Then the enzyme of rat and mouse existed both apo- and holo-type in the liver, but that of guinea pig and rabbit was holo-type alone. Furthermore, the activity of kynurenine-3-hydroxylase, kynurenine transaminase and kynureninase in the liver has been found to differ considerably by four species, and kynurenine-3-hydroxylase activity of rabbit was in particular low.

The pattern of urinary metabolites of tryptophan by ppc was so similar between rat and guinea pig, but that of rabbit and mouse was distinct from other species. On the excretion of kynurenine, anthranilic acid, kynurenic acid and xanthurenic acid, three metabolites except xanthurenic acid in the urine of rabbit were recongnized so much than other animals.

高動物における Tryptophan (Try.) 代謝の研究は、古武¹⁾による Try. 投与ウサギ尿からの Kynurenine (Kyn.) の発見を契機として急速に発展し、その代謝経路の解明がなされ、これにともなって代謝過程に参与する酵素についても次第に明らかにされた。すなわち、1936年古武²⁾は Try. を Kyn. に変える酵素を初めてウサギ肝で見出し、その後、Knox や早石^{3,4)}はこの酵素によって Try. が分子状酸素の存在下で pyrrol 核の開裂を起して代謝されることを明らかにし、Tryptophan Oxygenase (E. C. 1.13.1.12) (TO) と名付けた。特に本酵素は極めて不安定な酵素で各種の物質により顕著な酵素誘導を受けることが知られている。また、Kyn. から先への代謝については、Kynurenic Acid (Ky. A.) の発見によって早くから古武¹⁾により Kyn. から Ky. A. への代謝が示唆され、Mason⁵⁾らによりこの代謝に参与する Kynurenine Transaminase (E. C. 2.6.1.7) (KTase) の詳細が明らかにされた。更に Anthranilic Acid (An. A.) は Kyn. から形成されることが中山⁶⁾により認められ、古武⁷⁾はこの反応に与る酵素を Kynureninase (E. C. 3.7.1.3) (Kynase) と命名した。一方、Kyn. の主な代謝産物である 3-Hydroxykynurenine (3-OH-Kyn.) への代謝については、1949年 Butenandt⁸⁾らはアオバエの蛹から 3-OH-Kyn. を結晶として単離し、その存在を明らかにした。最近、Price や早石^{9,10,11)}によりその詳細が報告され、Kynurenine-3-Hydroxylase (E. C. 1.14.1.2) (KHase) によって代謝されることが明らかとなった。Xanthurenic Acid (XA) は 1935年 Musajo¹²⁾により Try. 投与ラット尿中から発見されたが、このものは Kyn. を Ky. A. に変化する KTase により 3-OH-Kyn. から生成することが Wiss¹³⁾により見出された。このように Try. 代謝の詳細が解明されたにも拘らず、Try. 代謝に参与する酵素の活性と尿中代謝産物との関連性および動物間の代謝様式に関する比較生化学的な研究は十分に行なわれていない。そこで、著者らはこのような観点よりウサギ、ラット、モルモットおよびマウスにおける Try. 代謝に参与する TO., KHase, KTase, Kynase の酵素活性を比較し、同時に Try. 投与時の尿中

代謝産物の分布を2次元ペーパークロマトグラフィーにより観察するとともに、An. A., Kyn. XA の定量的な観察を行い、これら動物における Try. 代謝の種特異性の解明を試みた。その結果、数種の酵素の活性および Try. 投与時の尿中代謝産物の排泄パターンなどに動物間で差異がみられ、Try. 代謝の動物種特異性を解明する若干の知見が得られたので報告する。

実験材料および方法

1) 実験材料

実験動物は何れも正常な体重 150g 前後の Wistar 系ラット，体重 15g 前後の dd 系マウス，体重 300g 前後の Hartley 系モルモットおよび体重 1.5kg 前後のウサギをそれぞれ一週間以上オリエンタル製固形飼料で飼育した後，実験に使用した。KHase, KTase および Kynase の基質として用いた Kyn. は Warnell, Berg の方法¹⁴⁾により合成し，化学的に純品であることを確かめて実験に使用し，その他の試薬は市販品を用いた。

2) 実験方法

i) 酵素活性の測定法

TO 活性の測定は Feigelson らの方法¹⁵⁾を一部改良した方法で行った。反応系は 100 μ moles Phosphate Buffer (ⓅBuf.) pH 7.5, 3.2 n moles Hematin, 20 μ moles Try., 中和した 20 μ moles Ascorbic Acid (Asc. A.), 20% Homogenate および H₂O を加えて全量 4.0ml とした。この反応液を 37°C, 60分間振盪した後，15% HPO₃ 2.0ml を加えて中和した。この中和液の 321nm (Formyl. Kyn.) と 365nm (Kyn.) における吸光度を測定し，その分子吸光係数より生成量を算出した。TO 活性は 37°C, 60分間で 1 μ mole の生成量を示す酵素量を 1 unit とした。

KHase 活性の測定は Price および Linzen らの方法^{16,17)}に従って行った。反応系は 5 μ moles Kyn., 8 μ moles MgCl₂, 2 μ moles Cysteine, 40 μ moles Nicotinamide, 1.3 μ moles NADP, 4.69 μ moles Glucose-6-Phosphate, 1.2 units G-6-P Dehydrogenase, 100 μ moles Ⓟ Buf. pH 8.0, 10% Homogenate および H₂O を加えて全量 3.0 ml とした。反応液を 37°C, 60分間振盪した後，20% TCA 1.0ml を加えて反応を停止させ，遠心後，その上清 3.0ml を 0.9 N-NaOH 1.0ml で中和した。この中和液 2.0ml に 0.8 M ⓅBuf. pH 6.8, 0.5ml, 0.1 M K₃[Fe(CN)₆] 0.3ml を順次加え，5~6分間放置後，10% Asc. A. 0.2ml, n-Butanol 4.0ml, conc-HCl 0.3ml を加えてよく振盪抽出し，生成 Xanthommatin をブタノール層へ移行させ，500 nm における吸光度を測定し，標準曲線より 3-OH-Kyn. 量を算出した。KHase 活性は 1 mg 蛋白質あたり 37°C, 60分間に生成する 1 n mole の 3-OH-Kyn. 量を 1 unit とした。

KTase 活性の測定は Price らの方法¹⁶⁾を一部改良して行った。反応系は 5 μ moles Kyn., 32.3 n moles PAL-P, 30 μ moles α -Ketoglutaric Acid, 100 μ moles Ⓟ Buf. pH 8.0, 10% Homogenate および H₂O を加えて全量 3.0 ml とし，37°C, 60分間インキュベーション後，16% TCA 1.0ml を加えて除蛋白し，その上清 1.0ml に 4% TCA 3.0ml を加えて 312 nm (Ky. A.) における吸光度を測定し，その分子吸光係数から60分間における生成量を算出した。KTase 活性は 1 mg 蛋白質あたり 37°C, 60分間に生成する 1 n mole の Ky. A. 量を 1 unit とした。

Kynase 活性の測定は Price および Mason らの方法^{16,18)}に従って行った。反応系は 5 μ moles Kyn., 32.3 n moles PAL-P, 100 μ moles Ⓟ Buf. pH 8.0, 10% Homogenate および H₂O を加えて全量を 3.0ml とし，37°C, 30分間インキュベーションした後，16% TCA 1.0ml を加えて除蛋白し，その上清 1.0ml に氷冷下で 0.2% NaNO₂ 1.0ml, 3分後に 4% Ammonium Sulfamate 1.0ml を加えて 37°C, 60分間加温した。加温後，0.2% 津田試薬 1.0ml を

加えて更に45分間加温し, 554 nm における吸光度を測定し, 標準曲線より An. A. 量を算出した. Kynase 活性は 1mg蛋白質あたり 37°C, 60分間に生成する 1 n mole の An. A. 量を 1 unit とした.

ii) 蛋白質の定量法

蛋白質の定量は Macro-Biuret 法¹⁹⁾に従って行った.

iii) 尿中代謝産物の2次元ペーパークロマトグラフィーによる検索法

各動物の24時間尿の%容に相当する量を分取して, これに4倍量の冷 Ethanol を加え, 寒剤中に約30分間放置し, 10,000×g, 10分間遠心, その上清を減圧下で乾固するまで濃縮した後, 残渣を H₂O 2.0ml に溶解し, 試料としてその 0.01ml を沓紙に塗抹した. 尿中代謝産物の検索に用いた2次元ペーパークロマトグラフィーは東洋沓紙 No.51 (40×40cm) を用い, 1次元溶媒として n-Butanol : AcOH : H₂O (4 : 1 : 1), 2次元溶媒として n-Propanol : Ethanol : H₂O (2 : 1 : 1) の溶媒で展開した沓紙を紫外線下において蛍光色調および強度を調べ, Rf 値を算出するとともに, 2% (W/V) P-dimethylaminobenzaldehyde を含む 20% HCl-Acetone (1 : 4) 溶液を噴霧して Ehrlich の Aldehyde 反応を行うことにより尿中代謝産物の検索を行った.

iv) 尿中 Try. 代謝産物の分離および定量法

Kyn., An. A. の分離は Brown, Price の方法²⁰⁾に従って行った. すなわち, 試料としてはラットおよびモルモットは24時間尿の%容, マウスは%容, ウサギは%容に相当する量の尿を取り, これに 4 N-HCl 1.0ml および H₂O を加えて全量 40ml として活性化した Dowex 50X 12 (H⁺100~200mesh) のカラム (1.7×3.5cm) に吸着させた. 溶出は 0.1 N-HCl 40ml, N-HCl 100ml を順次流して, 2.4 N-HCl 200ml で An. A. を溶出させ, 更に 4 N-HCl 150ml で Kyn. を溶出させて An. A. と Kyn. を分離した. 分離した An. A. および Kyn. は Bratton-Marshall 反²¹⁾応を用いて定量した. なお, An. A. の溶出画分には Acetylkynurenine (Ac. Kyn.) が含まれているので, 2.4 N-HCl 溶出液 2.5ml を試験管にとり, 沸騰水浴中で1時間加熱して Ac. Kyn. を Kyn. に加水分解後, H₂O 0.5ml を加えて氷冷し, 0.2% NaNO₂ 1.0ml を加え, よく振盪して3分間おき, 更に 4% Ammonium Sulfamate 1.0ml を加えて 37°C, 60分間加温し, 554 nm における吸光度を測定し, 標準曲線より An. A. 量を算出した.

Ky. A., XA の分離および定量は Price らの方法²²⁾に従って行った. すなわち, 試料としてラットは24時間尿の%容~%容, ウサギは%容, モルモットは%容, マウスは%容に相当する量の尿に N-HCl 30ml および H₂O を加えて全量 150ml として活性化した Dowex 50X 12 (H⁺100~200mesh) のカラム (1.2×3.0cm) に吸着させた. 溶出は 0.2 N-HCl 50ml, 0.5 N-HCl 100ml, H₂O 20ml を順次流し, H₂O 400ml で Ky. A. および X. A. を溶出させた. この溶出液を減圧下で乾固するまで濃縮し, 残渣を 0.1 N-NaOH 5.0ml に溶解させ, その 1.0ml を用いて Ky. A. および XA の定量を行った. Ky. A. の定量はこの 0.1 N-NaOH 溶液 1.0ml に H₂O 1.0ml および conc-H₂SO₄ 2.0ml を加えて励起波長 350 nm, 蛍光波長 440 nm における蛍光強度を測定し, 10 μg の Ky. A. の蛍光強度より Ky. A. 量を算出する方法で行った. XA の定量は Ky. A. の定量の場合の conc-H₂SO₄ の代りに飽和 NaOH 2.0ml を加えて励起波長 385 nm, 蛍光波長 540 nm における蛍光強度より XA 量を算出する方法で行った.

実験結果

1) ウサギ, ラット, マウスおよびモルモット肝 TO の酵素活性, 誘導能および性状の比較

Try. の初期代謝過程に関与する酵素 TO は動物肝にみられ, Protohematin IX を補酵素とする極めて不安定な酵素で, 基質である Try. や Cortisone などのホルモンにより酵素誘導を受けることが Knox らにより明らか²³⁾にさ

れた。また、Try. と Cortisone では酵素誘導の機作の異なることが Schimke や Pitot^{24,25)} により明らかにされている。そこで、著者らはウサギ、ラット、マウスおよびモルモットの4種の動物肝 TO の酵素活性と Try. および Cortisone による酵素誘導能を比較検討した。酵素誘導能の実験は各動物に Try. を体重 100 g につき 100mg 腹腔内投与し、3.5 時間後に屠殺して肝臓を摘出し、また、Cortisone は体重 100 g につき 5mg 腹腔内投与し、5 時間後に同様に処理して酵素活性を測定した。その結果は Fig.1 に示すようにラット、マウスの肝 TO 活性はウサギ、モルモットの肝 TO 活性に較べ 2~3 倍であった。

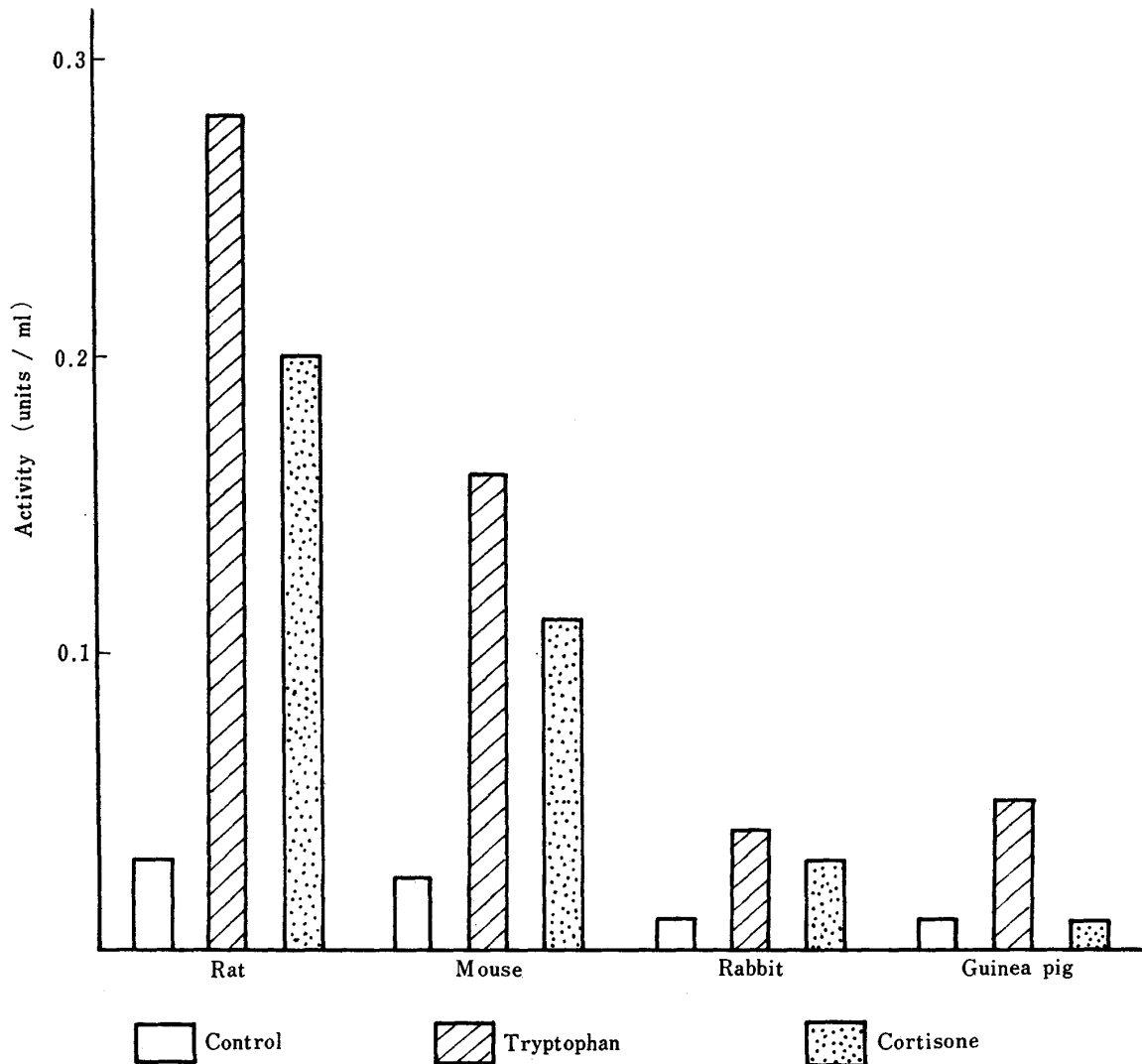


Fig. 1 . The Activation of Tryptophan Oxygenase Induction in the Liver of Several Mammals by Tryptophan and Cortisone

また、Try. および Cortisone による酵素誘導能は ウサギでは Try. により 2.8 倍、Cortisone により 2.1 倍であったが、モルモットでは Try. により 4 倍の肝 TO 活性の増加がみられるのに対し、Cortisone では肝 TO 活性にほとんど変化がみられなかった。一方、ラット肝 TO は Try. により 8 倍、Cortisone により 4 倍の酵素活性の増加がみられ、マウス肝 TO も Try. により 6 倍、Cortisone により 4 倍の酵素活性の増加がみられた。このように動物間で TO 活性および酵素誘導能に顕著な差異を認めたが、これは各動物における酵素の性状の相違に基づくものと思われたので、酵素の基本的な性状である補酵素の解離性について検討した、すなわち、各動物の肝 TO の

Apo-と Holo-酵素の分布比を Hematin 無添加系と Hematin 添加系における TO 活性を測定して比較した。その結果は Table I. に示すように酵素誘導を受けやすいラットやマウス肝 TO は Apo-と Holo-酵素の2型が存在し, Apo-酵素の割合はラット肝 TO で 34%, マウス肝 TO で 22%であった。これに対し, 酵素誘導を受けにくいウサギやモルモット肝 TO は Holo-酵素のみで存在していた。

Table. I. The Rate of Apo-and Holo-Enzyme of Tryptophan Oxygenase in the Liver
of Several Mammals

Species TO-Type	Rat	Mouse	Rabbit	Guinea pig
Apo-enzyme	34%	22%	0%	0%
Holo-enzyme	66	77	100	100

このように肝 TO の酵素活性, 酵素誘導能と補酵素の解離性に密接な関係があり, しかも各動物でそれぞれ異なることは Try. 代謝の特異性を示唆するものと思われる。

2) ウサギ, ラット, マウスおよびモルモット肝における KHase, KTase, Kynase の酵素活性の比較

Try. から Kyn. へ代謝される過程に関与する TO については, 酵素活性, 誘導能および性状に各動物間で差異が認められたので, 更に Kyn. から 3-OH-Kyn., Ky. A., An. A. への代謝に関与する KHase, KTase, Kynase についてウサギ, ラット, マウスおよびモルモット肝を用いて先に述べた方法により酵素活性を比較した。

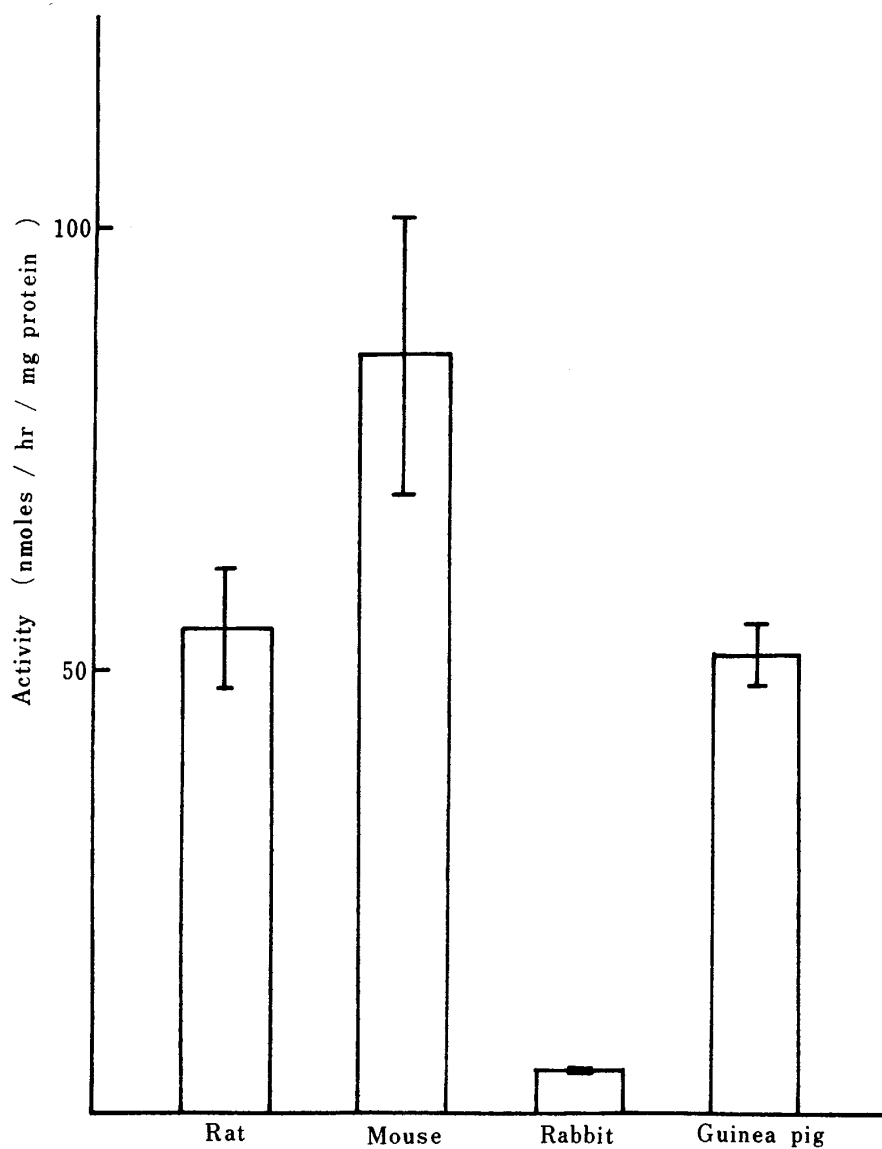


Fig. 2. The Difference of Kynurenine-3-Hydroxylase Activity in the Liver of Several Mammals

各動物肝における Kyn. から 3-OH-Kyn. への代謝に関与する KHase 活性は Fig. 2 に示すようにマウスが最も高く、次いでラット、モルモットの順であるが、両動物間では KHase 活性に顕著な差が認められなかった。それに対し、ウサギでは他の動物に較べ著しく低い KHase 活性を示し、マウスの14分の1の活性であった。次に、Kyn. から Ky. A. への代謝に関与する KTase 活性は Fig. 3 に示すような結果を得た。

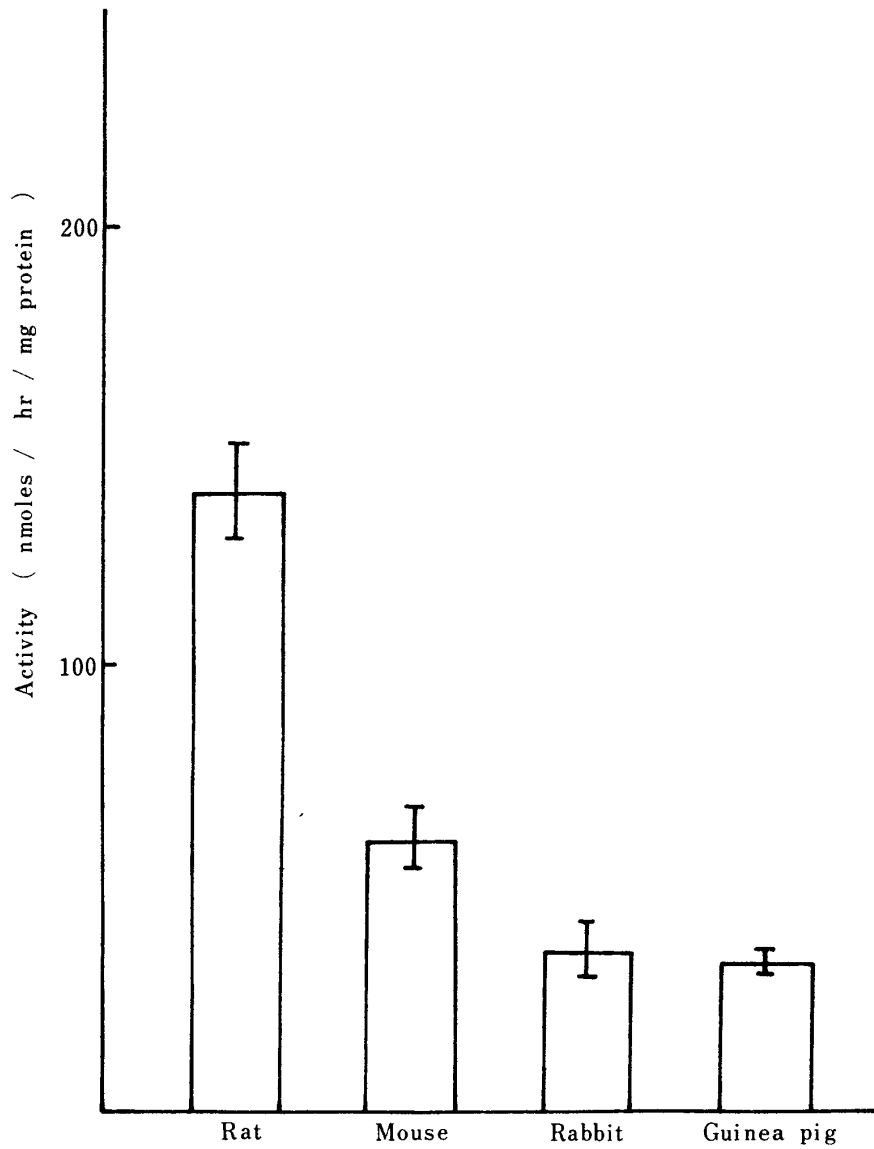


Fig. 3. The Difference of Kynurenine Transaminase Activity in the Liver of Several Mammals

各動物肝 KTase 活性はラットで最も高く, ウサギやモルモットの約4倍の活性を示した. また, マウスではラットの約2分の1の KTase 活性がみられた. 更に Kyn. から An. A. への代謝に与る Kynase 活性を各動物肝についてみると Fig. 4 に示すようにラットで最も高い活性がみられ, ウサギの約3倍であった. 次いでマウス, モルモット, ウサギの順で, ウサギは KHase 活性と同様最も低かった.

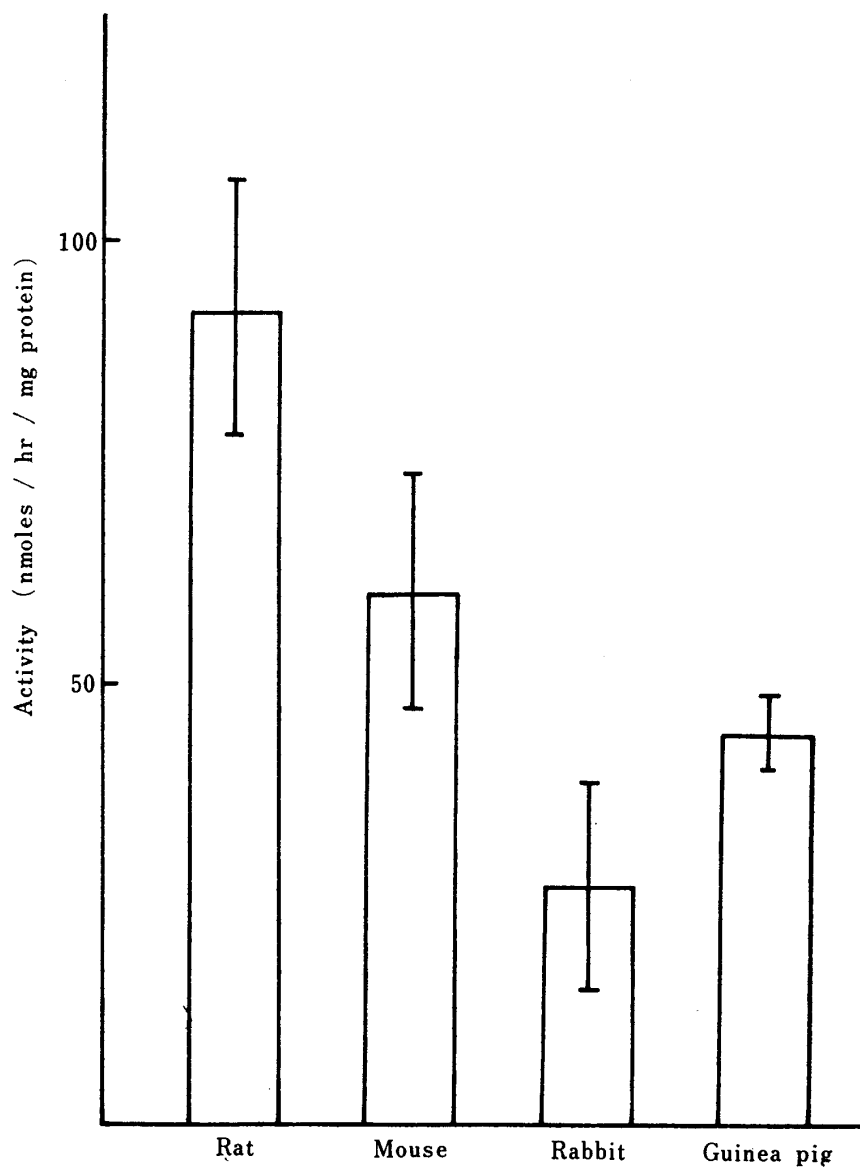


Fig. 4. The Difference of Kynureninase Activity in the Liver of Several Mammals

このように Kyn. から先への代謝に関与する KHase, KTase, Kynase の酵素活性に動物間で差異のあることが明らかとなった。

3) ウサギ, ラット, マウスおよびモルモットにおける Try. 投与時の尿中代謝産物の検索と排泄量の比較

Try. 代謝に関与する数種の酵素活性や性状に動物間で著しい特異性が認められたので, Try. の尿中代謝産物の排泄について調べた。すなわち, Try. 投与前12時間絶食させたラット, ウサギ, マウスおよびモルモットに体重100gあたり67mgのTry.を生理食塩水および少量の2N-NaOHで一度溶解した後, pH7.4に調整して腹腔内投与し, 24時間尿を採取した。また, 対照としては Try. 投与動物と同様に12時間絶食させた動物を用い, Try. 溶液と同量の生理食塩水を腹腔内投与した。Try. 投与および対照動物の24時間尿について2次元ペーパークロマトグラフィーを行い, 尿中代謝産物の蛍光色調, 強度, Rf値および Ehrlich の Aldehyde 反応により検索するとともに, 数種の Try. 代謝産物を定量的に観察し, 動物における代謝産物の変動について比較した。なお, ウサギの場合は

1匹を1群, ラットおよびモルモットの場合は2匹を1群, マウスの場合は5匹を1群として採尿し, 何れも3例ずつ同様に観察した。

i) ウサギ, ラット, マウスおよびモルモットにおける2次元ペーパークロマトグラフィーによる代謝産物の検索
先に述べた方法により各動物の24時間尿の2次元ペーパークロマトグラフィーについて観察すると, Fig. 5に示すようにラットとモルモットの Try. 投与時の尿中代謝産物の分布は蛍光スポットの数, 色調および Aldehyde 反応陽性物質の点で比較的類似した傾向にあった。しかし, ウサギおよびマウスの Try. 投与時の尿中代謝産物の分布は他の動物のものとは著しく異なっていた。

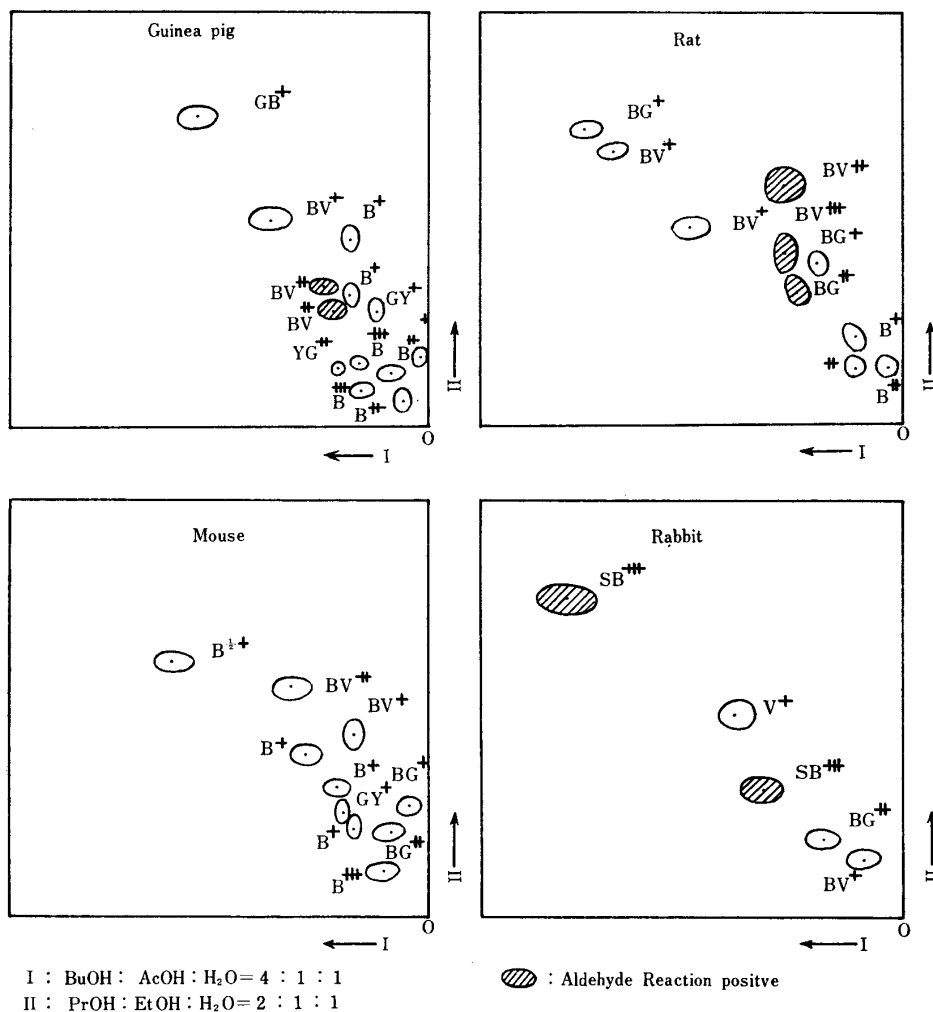


Fig. 5. Two Dimensional Paper Chromatograms of Fluorescent Metabolites in the Urine of Several Mammals after Administration of Tryptophan

特にウサギの Try. 投与時の尿中代謝産物の分布について観察した所, n-Butanol : AcOH : H₂O (4 : 1 : 1) の展開溶媒で Rf 0.45 と Rf 0.85 の sky blue の蛍光物質が主な代謝産物と推察された。また, Rf 0.45 の蛍光物質は既知 Try. 代謝産物の Kyn. と推定された。

ii) Try. の尿中代謝産物の分離定量

Try. 投与時の尿中代謝産物の分布は動物種により差異がみられたので, 更に各動物の尿中代謝産物の量的な相違を明らかにする目的で数種の Try. 代謝産物について分離定量を行った。Try. 代謝産物として Kyn., An. A.,

Ky. A. および XA の4種について先に述べた方法により分離定量を行った。その結果は Table II に示すような成績が得られた。

Table II. The Excretion Values of Urinary Metabolites in the 24 Hour Period after Injection of Tryptophan.

Species	Number of Subjects	Dose of L-Try. (m moles)	μ moles excreted in urine* (upper) and % to dose of injected L-Try. (below)			
			Kyn.	Anth. A.	Kyn. A.	Xanth. A.
Control Rat	5	—	0.22	0.09	2.07	1.39
Dose Rat	8	0.490	1.29	0.98	24.37	7.06
			0.21%	0.18%	4.44%	1.16%
Control Mouse	10	—	0.02	0.05	0.47	0.25
Dose Mouse	20	0.049	0.08	0.05	3.17	0.93
			0.12%	0.00%	5.51%	1.39%
Control Rabbit	3	—	5.83	4.95	25.87	19.69
Dose Rabbit	5	4.900	438.30	56.59	1027.12	103.78
			8.82%	1.05%	20.44%	1.71%
Control Guinea pig	4	—	0.34	0.60	4.39	2.74
Dose Guinea pig	6	0.980	0.13	0.56	22.25	14.59
			0.01%	0.06%	1.82%	1.21%

* μ moles/animal/day

そのうち特にウサギでは Kyn., An. A., Ky. A. の排泄量が他の動物に較べ著しく多く、投与 Try. あたり8.8%, 1.1%, 20.4%を示した。マウス、ラットおよびモルモットでは Ky. A. の排泄量が最も多く、投与 Try. あたり5.5%, 4.4%, 1.8%であった。なお、XA の排泄量は各動物で大きな差異が認められなかった。また、各動物のこれらの Try. 代謝産物の排泄量を Try. 投与動物の体重 100g あたりの排泄量として表わすと Fig. 6 に示すようであった。

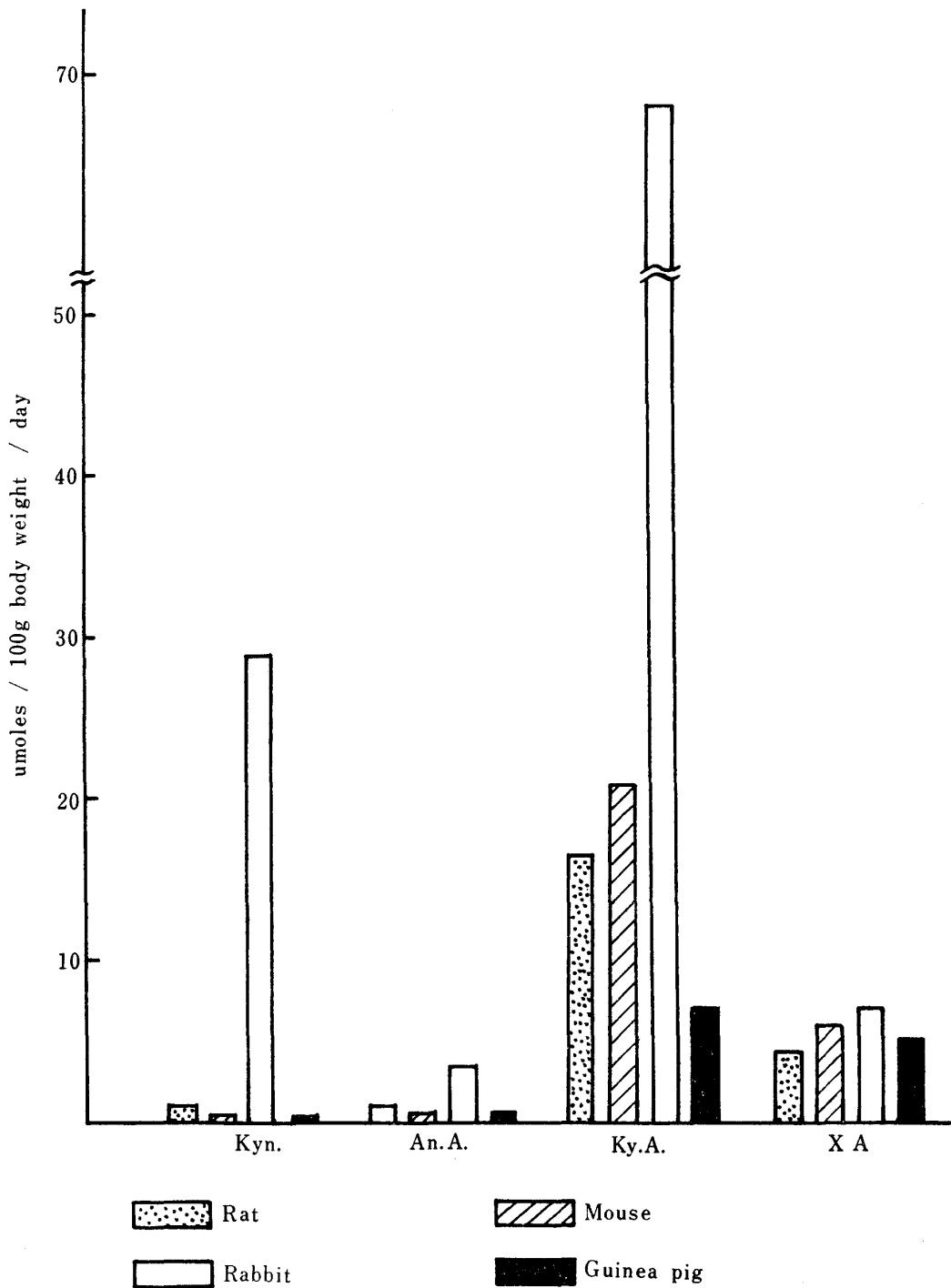


Fig.6 . Levels of Urinary Excretion of Tryptophan Metabolites in the 24 Hour Period after Injection of Tryptophan

考 察

Try. 代謝の最初の過程に関与する TO は高等動物において基質である Try. や Cortisone などのホルモンにより酵素活性の著しい増加を示すことが Knox²³⁾ らにより初めて報告され, その活性増加の機序について種々検討されてきた. 今日, Try. による活性の増加は酵素の安定化によるものとされ, Cortisone などのホルモンによる活性の

増加は酵素蛋白合成の促進によることが証明されている。^{26,27,28)} 各動物肝 TO は Try. および Cortisone により著しい活性の増加がみられるのに対し、ウサギ、モルモットでは余り活性の増加はみられない。また、ラット、マウスの TO は肝細胞内では20~30%が補酵素 Protohematin IX と結合しない型、すなわち、Apo-酵素として存在し、ウサギ、モルモットでは全て Holo-酵素で存在する。このように肝 TO の性状は動物種で明らかに異なるとともに、Try. や Cortisone による TO 活性の増加と Apo-と Holo-酵素の分布にこれらの動物間で相関性が認められ、両者に密接な関連性があるものと推察された。更に Try. や Cortisone を投与しない状態の TO 活性にもこれらの動物間で差がみられることより、動物種により Try. の代謝様式が異なるものと推察される。また、V.B₆ 欠乏のラットやネコでは XA の排泄に相違がみられ、^{29,30,31)} イヌやニワトリでは Ky. A. が多く生成されることより、動物種による Try. 代謝の相違が示唆されている。¹⁶⁾ Price らはこのような Try. 代謝の相違を明らかにする目的でラットとネコ肝の TO, KHase, KTase および Kynase 活性を調べた結果、両動物に差異のあることを明らかにした。ラット、マウス、モルモットおよびウサギ肝においてもこれらの酵素活性に差異がみられ、特にウサギの肝 KHase 活性は他の動物に較べ著しく低く、ウサギでは Kyn. から先への pathway が律速されているものと思われる。このように動物間でこれらの酵素活性に差がみられることより、Kyn. から先への代謝がそれぞれの動物により異なるものと推察された。また、Try. 投与時の尿中代謝産物の分布も動物種により異なり、酵素活性や性状と関連しているものと思われる。²⁰⁾ Price らは人、イヌ、ネコ、ラットにおいて9種の Try. 代謝産物の分離定量を行い、これらの動物間に排泄量の相違を認めているが、ラット、マウス、モルモットおよびウサギの Try. 投与尿においても動物種により Try. 代謝産物の排泄量を異にし、ウサギでは Kyn., An. A., Ky. A. が他の動物に較べ著しく多く排泄された。このことは先の KHase や KTase および Kynase の活性とよく一致し、酵素活性と尿中代謝産物との間に密接な関連性のあることを示唆している。以上のように Try. 代謝に関与する酵素の活性や Try. 投与時の尿中代謝産物の排泄量にウサギ、ラット、モルモット、マウス間で相違がみられ、尿中代謝産物と酵素活性に相関性がみられたことより、Try. はそれぞれの動物により特有な pathway で代謝されるものと推察された。

結 語

1) Try. や Cortisone による動物肝 TO の酵素誘導能はラット、マウスとウサギ、モルモット間で差異がみられ、しかも前者では Apo-と Holo-酵素の2型が存在し、後者では Holo-酵素のみが認められた。また、本来の TO 活性においても前者は後者に較べ高く、活性や性状の間にこれらの動物で相関性がみられた。

2) 肝 KHase, KTase および Kynase の酵素活性は動物間で差がみられ、Kyn. から先への代謝が各動物により異なることが示唆された。特にウサギ肝 KHase 活性は他の動物に較べ著しく低かった。

3) Try. 投与時の尿中代謝産物の分布はラットとモルモットは比較的類似していたが、ウサギおよびマウスは他の動物と著しく異なっていた。

4) Try. 投与24時間尿の Kyn., An. A., Ky. A., XA の排泄量において、ウサギでは Kyn., An. A., Ky. A. が他の動物に較べ著しく多く排泄された。マウス、ラット、モルモットでは4種の代謝産物のうち Ky. A. の排泄量が最も多く、また、XA の排泄量にはこれらの4種の動物間で余り差がみられなかった。

文 献

- 1) Kotake, Y. and Iwao, J.: Z. physiol. Chem., **195**, 139 (1931)
- 2) Kotake, Y. and Masayama, T.: Z. physiol. Chem., **243**, 237 (1936)
- 3) Tanaka, T. and Knox, W. E.: J. Biol. Chem., **234**, 1162 (1959)

- 4) Hayaishi, O., Rothberg, S., Mehler, A. H. and Saito, Y.: *J. Biol. Chem.*, **229**, 889 (1957)
- 5) Mason, M.: *J. Biol. Chem.*, **227**, 61 (1957)
- 6) 中山: *大阪医学会雑誌*, **38**, 1903 (1939)
- 7) 古武, 本田: *大阪医学会雑誌*, **41**, 1720 (1939)
- 8) Butenandt, A., Wiedel, W. and Schlossberger, H.: *Z. Naturforsch.*, **4** (b), 242 (1949)
- 9) De Castro, F. T., Price, J. M. and Brown, R. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2904 (1956)
- 10) Saito, Y., Hayaishi, O. and Rothberg, S.: *J. Biol. Chem.*, **229**, 921 (1957)
- 11) Saito, Y., Hayaishi, O., Ayengar, P. K. and Rothberg, S.: *Med. J. Osaka Univ.*, **8**, supplement, 37 (1958)
- 12) Musajo, L.: *Attireal acad. nazl. Lincei.*, **21**, 368 (1935)
- 13) Wiss, O.: *Z. physiol. Chem.*, **293**, 106 (1953)
- 14) Warnell, J. L. and Berg, C. P.: *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1706 (1954)
- 15) Greengard, O. and Feigelson, P.: *J. Biol. Chem.*, **237**, 1903 (1962)
- 16) De Castro, F. T., Brown, R. R. and Price, J. M.: *J. Biol. Chem.*, **228**, 777 (1957)
- 17) Linzen, B.: *Z. Physiol. Chem.*, **333**, 145 (1963)
- 18) Mason, M. and Berg, C. P.: *J. Biol. Chem.*, **195**, 515 (1952)
- 19) Cornall, A. G., Bardawill, C. S. and David, M. M.: *J. Biol. Chem.*, **117**, 751 (1949)
- 20) Brown, R. R. and Price, J. M.: *J. Biol. Chem.*, **219**, 985 (1956)
- 21) Bratton, A. C. and Marshall, E. K., Jr.: *J. Biol. Chem.*, **128**, 537 (1939)
- 22) Satoh, K. and Price, J. M.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 4609 (1965)
- 23) Knox, W. E. and Mehler, A. H.: *J. Biol. Chem.*, **187**, 419 (1950)
- 24) Schimke, R. T., Sweeney, E. W. and Berlin, C. M.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 4609 (1965)
- 25) Yatvin, M. B. and Pitot, H. C.: *J. Biol. Chem.*, **245**, 4673 (1970)
- 26) Schimke, R. T., Sweeney, E. W. and Berlin, C. M.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 322 (1965)
- 27) Knox, W. E. and Auerbrach, V. H.: *J. Biol. Chem.*, **214**, 307 (1955)
- 28) Greengard, O., Smith, M. A. and Acs, G.: *J. Biol. Chem.*, **238**, 1548 (1963)
- 29) Dalglish, C. E.: *Biochem. J.*, **61**, 328 (1955)
- 30) Lepkovsky, S. and Nielsen, E.: *J. Biol. Chem.*, **114**, 135 (1942)
- 31) Wiss, O.: *Z. physiol. Chem.*, **293**, 106 (1953)