

キサントレン酸糖尿病とその臨床病理学的、臨床医化学的意義

中塚正博¹⁾・太田隆男¹⁾・竹内章夫¹⁾・坪内凉子¹⁾・柴田幸雄¹⁾・古武彌三²⁾
(¹⁾愛知医科大学生化学教室*, ²⁾元神戸学院大**)

Xanthurenic Acid Diabetes and its Clinico-pathological and Clinico-medico-chemical Meaning

Masahiro NAKATSUKA¹⁾, Takao OHTA¹⁾, Fumio TAKEUCHI¹⁾,
Ryoko TSUBOUCHI¹⁾, Yukio SHIBATA¹⁾, Yazo KOTAKE²⁾.

*Department of Biochemistry Aichi Medical University,
Formerly Kobe Gakuin University*

Since 1952 many investigations on XA diabetes have been made in Wakayama medical college, Nagoya university and Aichi medical university. Now we showed the following experimental results.

1. Liver Kynureninase activity decreased in the V. B₆ deficient rats, Mg deficient rats or STZ diabetic rats.
2. p-OH-phenylpyruvate inhibited the kynureninase activity *in vitro* experiment.
3. Val, Leu, Ile contents in sera decreased in STZ diabetic rats; but in the V. B₆ deficient rats, Met and Taurine contents decreased.
4. Urinary acetoacetate increased in the V. B₆ deficient rats.
5. Triglyceride contents in liver increased in the V. B₆ deficient with high protein administered rats.
6. Met metabolism were disturbed in the V. B₆ deficient rats.

1952年、古武彌人、稲田はトリプトファン (Trp) と酪酸ソーダ (NaBu) を同時に経口投与したラットがキサントレン酸 (XA) を多量排泄し、又 V. B₆ 欠乏高蛋白食継続投与ラットや高脂肪高蛋白食継続投与ラット (松村) においても同様XAの排泄増加がみられ、ラットが糖尿病様症状をひき起こすことを組織学的にも証明した (和歌山県立医大 第一解剖 清水教授と共同¹⁾)

他方岡本耕造、門田氏による8オキシキノリンすなわちオキシシン糖尿の研究があり、

最近東北大学の岡本宏教授によるキノリン核化合物のインスリン生合成に対する影響など多くの実験が行われている。

*所在地：愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21 (〒408-11)

**所在地：大阪市淀川区三国本町 3-33-6 (〒532) [自宅]

今回我々は XA 生成のカギをにぎるキヌレニナーゼ (Kyn) の性質および脂肪代謝を中心に検討を加えたのでここに報告する。

実験方法

- 1) 動物はウイスター系ラットを使用し、それぞれ V. B₆ 欠乏ラット, Mg 欠乏ラット, ストレプトゾトシン (STZ) 糖尿ラット, 糖欠乏ラットを作成し実験を行った。
- 2) Kyn に関しては竹内らの行った方法にもとずき純化し, 種々の性質を検討した²⁾。
- 3) 血中アミノ酸量の測定はベックマン・アミノ酸分析計を用い測定した。
- 4) 脂肪代謝関係については, 沖中, 仲佐らの方法にもとずき実験を行った³⁾。

実験結果

1) キヌレニナーゼ (Kyn) に関する実験

XA 生成に関してそのカギとなるのは Kyn 反応であるのでこれについて検討したところ

- (a) V. B₆ 欠乏ラット, Mg 欠乏ラット, STZ 糖尿ラットにおいては何れの場合においても Kyn 酵素活性は低下してくる。
- (b) Kyn 酵素を純化し, 検討を加えると Ano-酵素における-SH 基の重要性が明らかであり, アミノ酸代謝物との関連性では, たとえば Tyr の代謝物 P-OH-フェニルピルビン酸の添加によって本反応は阻害をうける。

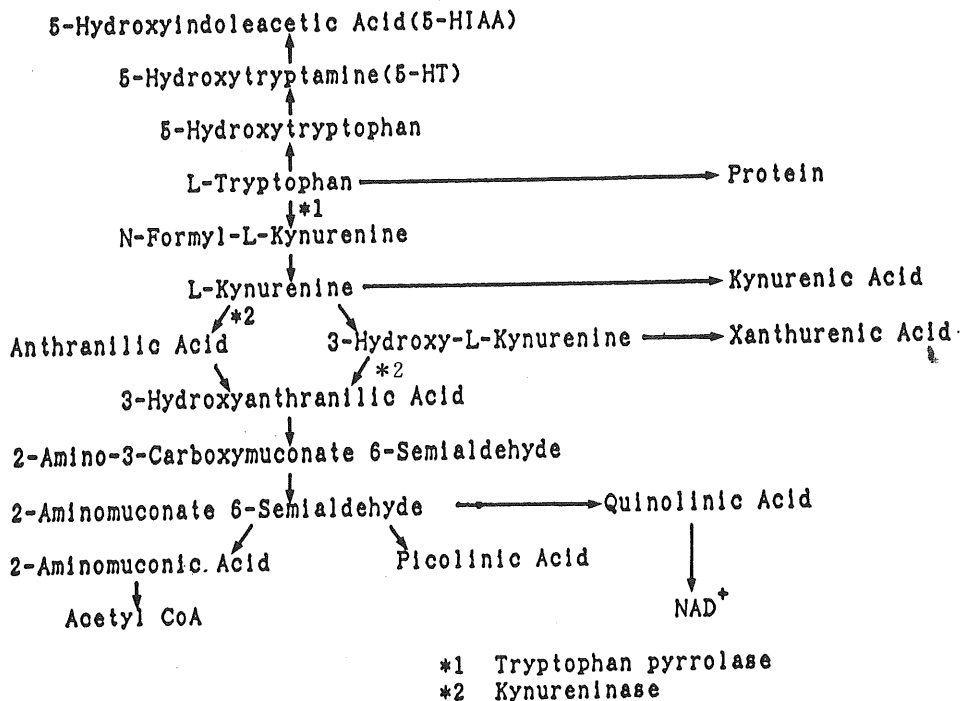


Fig. 1. Tryptophan Metabolism

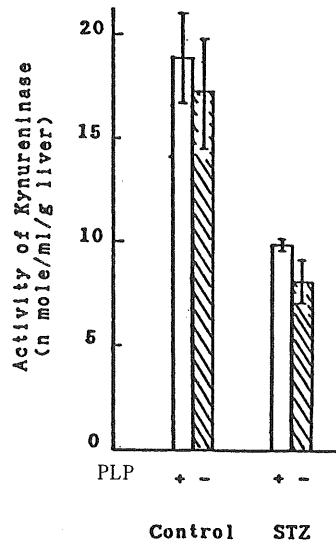


Fig. 2. Kynureninase activity in liver of STZ-induced diabetic rats

Table 1. Effect of Metabolites of Phenylalanine and Tyrosine on Kynureninase Activity.

Addition to assay mixture	Relative activity(2)			
	Kynurenine substrate		3-Hydroxykynurenine substrate	
	1 mM	5 mM	1 mM	5 mM
none	100		100	
Tyrosine	98		95	
p-Hydroxyphenylpyruvate	22	0.2	23	0.7
Phenylalanine	100	102	97	92
Phenylpyruvate	74	27	85	44

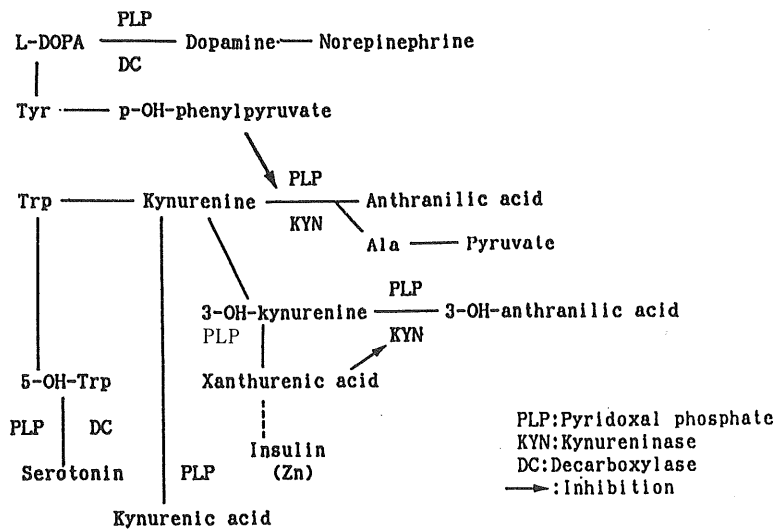


Fig. 3. Inhibition to Kynureninase in metabolism of Trp and Tyr

2) 血中アミノ酸の分析

STZ 糖尿ラットでは Val, Leu, Ile の様な分岐アミノ酸の増加がみられるが, 他方 V. B₆欠乏ラットではこれらには余り変化がみられずむしろタウリンや Met などの含硫アミノ酸の低下がみられる。

尚 V. B₆欠乏ラットにおいて各臓器中のグルタチオン含量は正常ラットにくらべ有意差はないが, V. B₆欠乏ラットの肝と脾における γ -グルタミール・トランスぺプチダーゼ活性は低下し, グルタチオンペルオキシダーゼ活性は肝でのみ増加していた。又このさい Met の過剰投与の有無についての差についても検討を加えた (出田)⁴⁾

さらに Met 過剰投与ラットでは V. B₆欠乏がみられるがタウリンや, タウリンを多く含んでいるカキ (Oyster) 投与ラット群では V. B₆欠乏はみられなかった。

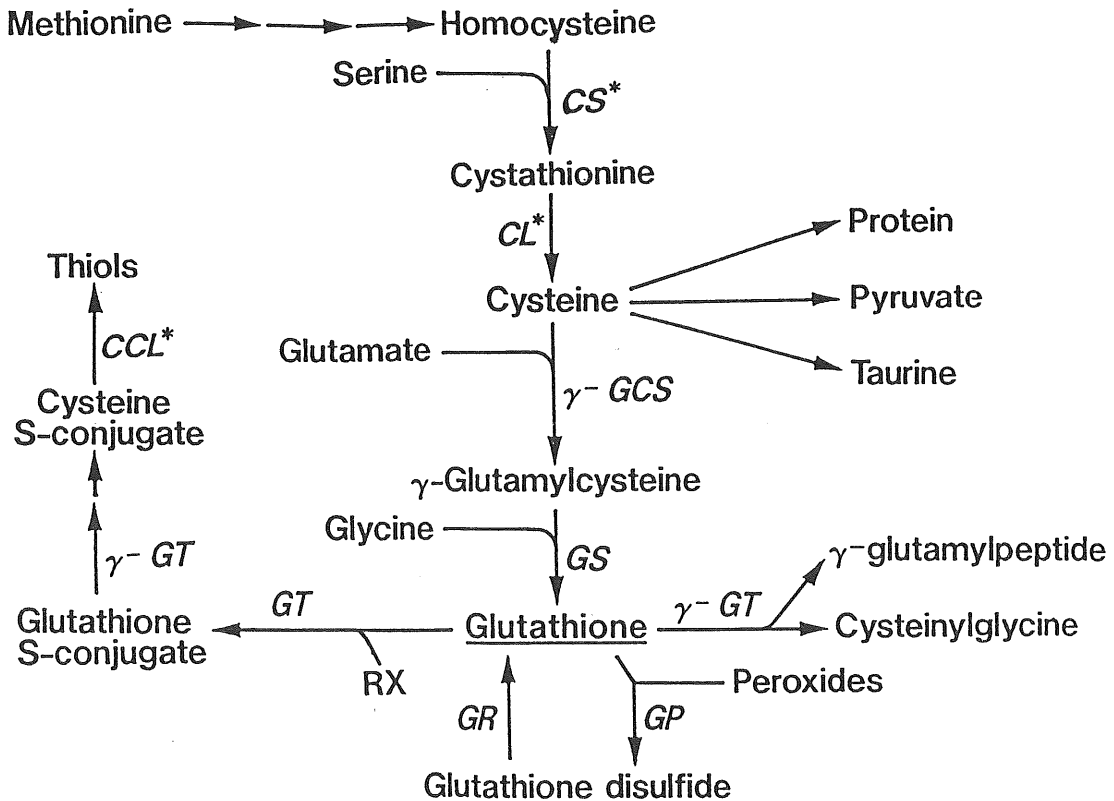


Fig. 4. Methionine Metabolism

3) 脂肪代謝に関する実験

脂肪代謝との関連が考えられるので V. B₆欠乏高蛋白食投与ラットについて検討すると肝中トリグリセリド値は増加するが (沖中, 仲佐) 糖欠乏ラットでもよく似た結果がえられ, 糖欠乏で低下したトリグリセリドは Trp の継続同時投与ラットでこの値は増加してくる。又尿中アセト酢酸排泄量も V. B₆欠乏ラット群で増加してくる。

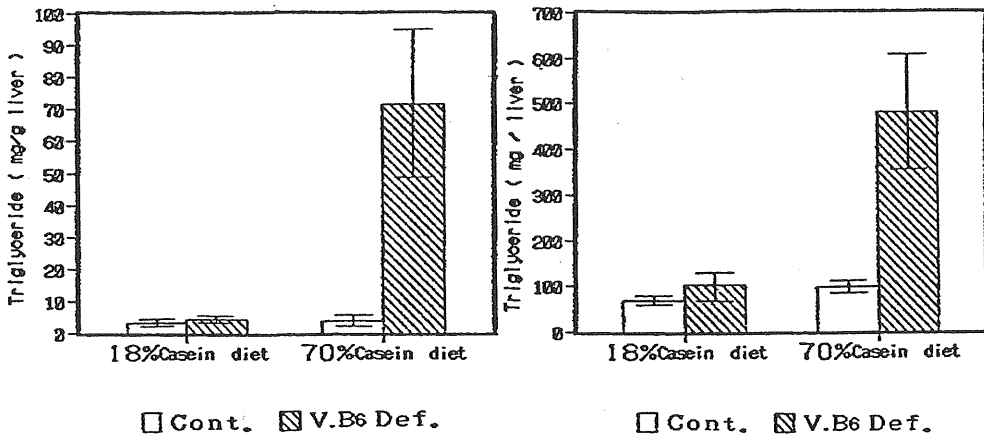


Fig. 5. Triglyceride in rat liver

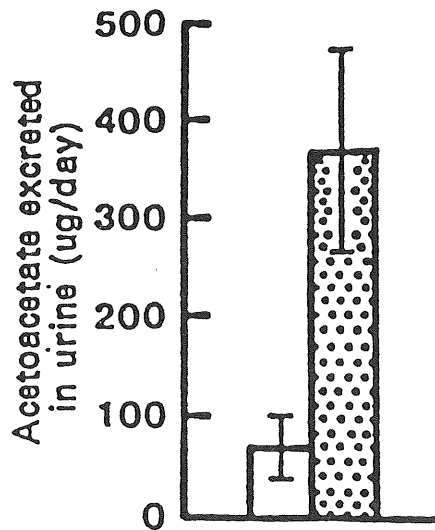


Fig. 6. Urinary acetoacetate excretion: Control group □, Trp loaded group ■.

考 察

以上のことから糖尿病状態では血中 PLP/PL 比の減少, 尿中 XA/クレアチニン比の増加が患者サンプルでみられ(服部ら) Kyn 活性の低下が種々の動物実験群でみられることから XA 生成との関係が考えられる。

しかし最初の Trp, NaBu (ラク酸ソーダ) 同時投与の実験や Kyn 活性に対するケト酸の作用や肝中トリグリセリドの変化などを考えると V. B₆ 欠乏と蛋白質代謝, 脂肪代謝の相互のかかわりあい为本症の発症過程に重要な関連性ともつものと考えられる⁵⁾。

又, XA と Zn^{2+} とのキレートについては Adolf von Butencudt の実験があるが, 最近行った実験では 1:1 にキレートしていることが考えられる(古武彌三ら)⁶⁾

文 献

- 1) 柴田幸雄 (1985) トリプトファンの中間代謝に関する研究 愛知医学会誌 167-180 13.
- 2) 竹内章夫(1984)ラット肝 Pyridoxal Kinase のトリプトファン代謝物による阻害について, 351-358 12.
- 3) 沖中靖, 中山容子, 仲佐輝子(1976)Vitamin B₆ 欠乏シロネズミ肝臓中の脂質量とそれに対する飼料中タンパク質量の影響 同志社家政 37-41,9.
- 4) 出田裕久 竹内章夫 坪内凉子 柴田幸雄(1990)ビタミンB₆ 欠乏ラットにおけるグルタチオン代謝について 第42回日本ビタミン学会(名古屋) ビタミン P.240 64.
- 5) Shibata Y, Ohta, T, Nakatsuka M, Tanaka T. Takeuchi F. Haneda M. Tokura T, Tamai T, Ohtawara S. Sato K. Hachio Y.(1990) On V. B₆ effect related to diabetes mellitus and other diseases, International Symposium on Vitamin B₆ and Carbonyl Catalysis Osaka 93
- 6) 古武彌三, 佐藤幸弘, 柴田幸雄(1990)Xanthurenic acid による亜鉛, 銅, 鉄の奪取力に関する研究, 第24回 味と匂のシンポジウム 津, 33