

似した傾向を示した。

結 論

1. 本実験で用いたような一般的な賦形剤では酵素の活性に殆んど影響を及ぼさない。
2. 湿潤剤としてはできるだけ高濃度のものを用うれば、湿潤剤の種類にそれ程関係なくおおむね酵素は安定である。
3. 結合剤、崩壊剤では酵素の種類によって特異的に影響される。
4. 顆粒乾燥時における温度の影響はいずれの酵素も 60°C 位までならば大きな影響はない。
5. 酵素の製剤化においては圧力による影響は大きい、とくに S. A. P. は加圧によって失活が大である。
6. 溶媒による影響は Methanol 以外の溶媒を用うれば酵素に比較的影響を及ぼさない。

終りに臨み、本研究に当り御助言をいただいた、岐阜薬科大学、製剤学、伊藤元助教授に厚く感謝致します。

文 献

- 1) L. Innerfield, A. Schwarz, and A. Angrist: J. Clin. Invest., **31**, 1049 (1952).
- 2) G. J. Martin. et. al: Exper. Med. Surg., **20**, 227(1962).
- 3) 葛西, 内田: 薬剤学, **25**, 279 (1965).
- 4) 竹中, 伊藤: 薬剤学, **28**, 254(1968).

石黒伊三雄・篠原力雄

生体内における FAD, FMN の酵素水解について

Isao Ishiguro, Rikio Shinohara: Enzymatic Hydrolyze of FAD and FMN in Animal Tissues

Summary

Various tissues of normal rat have been clarified it have high specificity in enzymatic activities which can hydrolyze FAD and FMN. When the rats were poisoned with CCl₄, the hydrolyzing activity, B₂ contents and alkaline phosphatase activity were altered particularly in the kidney and small intestine. The rabbits which were poisoned with HgCl₂, in the kidney the activity which can hydrolyze FMN was decreased remarkably, and in the poisoned rabbit, FMN was excreted in large quantity in the urine after the venous injection of FAD and FMN.

緒 論

高等動物の体内に摂取されたビタミン B₂ は、ATP 関与のもとに Flavin mono nucleotide (FMN) を経て、Flavin adenin dinucleotide (FAD) となり、フラビン酵素として、生体酸化に関与するが、生理作用にあずかった FAD は Nucleotide pyrophosphatase により再び FMN となり、更に Phosphomono esterase によって、Ribofablin (FR) にまで酵素的に水解させて、尿中に排泄される。

既に Kornberg¹⁾ は, Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) のピロリン酸結合を水解する酵素 Nucleotide pyrophosphatase を Potato より分離して, この酵素が FAD のピロリン酸結合も同様に水解して FMN と Adenosine になる事を認めた。一方須田等²⁾ は, FAD が phosphomonoesterase, Hefe-pyrophosphatase によって水解されない事から, FAD 分解酵素の独立性を指摘した。また奥田等³⁾ は, 消化液による FAD, FMN の水解について報告し, FAD が胃液, 人口胃液によって非酵素的に約 20% 分解されて FMN となるが, 唾液, 膀胱では分解されない事を明らかにした。また FMN は, 膀胱によってのみ酵素的に水解されて FR になり, 胃液, 人工胃液, 唾液では分解されないと述べている。更に奥田⁴⁾ は, 小腸粘膜のホモジネートを用いて, FAD が強く水解されて FR になると述べ, この反応過程は粘膜に存在する Nucleotide pyrophosphatase により, FAD → FMN へ水解され, また FMN → FR への変化が phosphomonoesterase によると報告している。このように FAD から FR への代謝過程についての酵素学的な研究は非常によく行なわれているが, 実際に生体内の臓器組織における酵素活性が B₂ III 型分布比に及ぼす影響についての研究は少ない。

著者は, FAD, FMN の酵素水解活性の臓器特異性を解明し, 生体内における FAD, FMN の動態について考察する目的で, B₂ 代謝の主要臓器である肝, 腎, 腸のビタミン B₂ 含量, B₂ III 型分布比 Alkaline phosphatase (Alk Pase) 活性を測定し, FAD, FMN の酵素水解活性との関連性を正常例と CCl₄ 投与による急性肝障害, 及び HgCl₂ 投与による急性腎障害時について比較観察した。また臓器障害時については, FAD, FMN 負荷による尿中排泄 B₂ III 型分布の経時的変動についても検索したので, これらの成績について述べる。

実験材料及び方法

1. 実験動物

肝障害については, 体重 100 g 前後の正常なラットに 0.5% CCl₄ を含むオリーブ油 1 ml を隔日に 2 回経口投与して急性肝障害を起こさせた後, 肝, 腎, 腸を摘出し, 0.14MKCl で 10% ホモジネートとなし, 実験に使用した。腎障害家兎は体重 2 kg 前後の正常な雄を同一飼料で尿量がほぼ一定になるまで飼育した後, HgCl₂ 10mg を生理食塩水に溶解し, 連続 3 日間経口投与したものを使用し, これを中毒初期とした。更に HgCl₂ 20mg を 3 日間連続投与後を中毒中期, 更に 40mg を 3 日間連続投与後を中毒後期⁵⁾ とした。各中毒期の家兎の肝, 腎, 腸をラットの場合に準じてホモジネートを調製し, 実験に使用した。

2. ビタミン B₂ 定量法

総ビタミン B₂ 量は常法に従い, Lumiflavin⁶⁾ 螢光法により定量した。また B₂ III 型分別定量法は八木らの方法⁵⁾ に従って測定した。

3. 窒素定量法

被験試料の窒素量は, 常法に従い micro kjehldahl 法により定量した。

4. 各臓器ホモジネートの FAD, FMN 水解活性測定

FAD, FMN の水解の反応として各臓器の 10% ホモジネート 0.1ml, 0.02M ベロナール buffer (pH9.6) 1.0 ml, M/100 MgSO₄ 0.1ml, H₂O 0.7ml を加え, 37°C 5分 preincubation 後, 1.36 × 10⁻³ M FAD 又は FMN の各々 0.1ml を加え全量を 2.0ml とした。これを 37°C 20分 incubation して反応させた。各反応液は永酢酸 0.2 ml を加えて反応を停止させ, B₂ 定量と同様に処理して反応系における B₂ III 型分布比を求めて FAD, FMN の水解量を算出して水解活性とした。

5. Alkaline phosphatase 活性測定

Alkaline phosphatase 活性は Shinowara-Jones-Reinhart の方法に従って行った。反応系は 0.02M β -グリセロリン酸 5.0ml, 0.02M ベロナール Buffer (pH 9.6) 3.0ml, M/100 $MgSO_4$ 0.1ml, H_2O 8.9ml を加え, 全量 17.0ml とし, 37°C 5分加温した後, 10% ホモジネートの 10倍稀釈液 1.0ml を加え 37°C 60分 incubation 後, 30% トリクロール酢酸 2.0ml を加え, 濾過し, この濾液 2.0ml に 2.5% モリブデン酸アンモン試液 0.5ml, 還元試薬 0.5ml, H_2O 4.0ml を加え, 37°C, 10分加温後, 波長 660m μ で生成した無機リン酸量を比色定量した。

実験成績

I CCl_4 肝障害ラットの肝, 腎, 腸の B_2 含有量と Alk-Pase 活性について

向肝性が強く, ビタミン B_2 の代謝異常をおこすと云われている CCl_4 をラットに経口投与して, 肝障害を起こさせた場合の肝, 腎, 腸の B_2 含有量, 及び Alk-Pase 活性については Table. 1 に示すような結果を得た。肝障害時の肝及び腎の B_2 含有量は正常例に比し, 約 50% の減少を認めしたが, 腸では約 15% の減少を示し, その変動は少なかった。また Alk-Pase 活性については, 肝, 腎ではそれぞれ 30%, 60% の低下を示すにも拘らず, 腸では約 2.4 倍の活性増加が認められた。

Table. 1 Vitamin B_2 contents and alkaline phosphatase in small intestine, liver and kidney of normal and CCl_4 poisoned rat.

	B ₂ content (γ/g wet wt)			Alkaline phosphatase activity*		
	S. intestine	Liver	kidney	S. intestine	Liver	kidney
Normal rat	4.86	36.05	33.35	121.7	15.4	544.3
	6.95	32.16	32.18	101.6	11.8	592.7
	7.38	25.84	25.46	121.7	24.8	309.1
	5.82	34.12	36.05	78.2	36.3	634.1
	9.12	26.58	42.14	108.6	43.9	521.8
Ave.	6.83	28.95	33.84	106.4	26.2	520.4
CCl_4 poisoned rat	9.60	15.20	12.45	113.1	31.9	208.5
	4.05	20.08	21.04	460.3	33.0	268.8
	7.81	16.65	18.14	134.6	27.6	214.2
	4.35	18.20	14.75	352.0	13.4	169.2
	5.60	16.12	15.31	368.5	6.6	208.2
	6.42	12.65	25.25	302.9	11.0	331.3
	3.85	12.80	16.05	113.9	5.4	298.3
	5.45	11.62	20.40	134.2	4.2	168.5
Ave.	5.89	15.66	17.93	247.3	17.9	233.4

* units S. J. R/mgN.

II CCl₄ 肝障害ラットの肝, 腎, 腸における FAD, FMN の酵素水解活性について

Table. 1 に示した様に, CCl₄ 肝障害時の各臓器の B₂ 含有量の減少は肝の機能障害によって, FR から FMN 及び FAD への生成過程が抑制されたが, あるいは FAD, FMN の分解過程の亢進により臓器内における B₂ の貯留能の減退に基づくものと思われる。既に CCl₄ 肝障害時における FR の燐酸化の低下については多くの報告があるが, FAD, FMN の水解活性の変動については明らかにされていない。著者は正常ラットの肝, 腎, 腸の各ホモジネートにおける FAD, FMN の酵素水解活性を CCl₄ 肝障害ラットのそれと比較検討し, Table. 2, 3, 4 の成績を得た。この成績で注目すべき事は, 正常ラットに於て, 肝, 腎, 小腸の FAD, FMN の酵素水解活性が,

Table. 2 Enzymatic hydrolyzing activities of FAD and FMN in the homogenate of normal and CCl₄ poisoned rat liver.

Exp. No.	Normal rat liver				CCl ₄ poisoned rat liver			
	Hydrolyzed quantities of FAD (γ/mg Ntissue)	Ratis of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ/mg Ntissue)	Hydrolyzed quantities of FAD (γ/mg Ntissue)	Ratis of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ/mg Ntissue)
		FMN (%)	FR (%)			FMN (%)	FR (%)	
1	81.95	74.89	25.11	34.09	124.30	84.93	15.07	8.83
2	49.42	64.81	35.19	7.27	89.15	86.97	13.03	5.42
3	82.14	86.71	13.29	12.66	71.14	78.66	21.34	9.48
4	91.44	72.73	27.27	22.97	90.25	79.27	20.73	9.94
5	138.33	85.03	14.97	÷	128.35	87.02	12.98	19.81
6	104.56	67.43	32.57	÷	143.08	90.28	9.72	27.08
Average	91.31	75.27	24.73	12.83	107.71	84.52	15.48	13.09

Table. 3 Enzymatic hydrolyzing activities of FAD and FMN in the homogenate of normal and CCl₄ poisoned rat kidney.

Exp. No.	Normal rat kidney				CCl ₄ poisoned rat kidney			
	Hydrolyzed quantities of FAD (γ/mg Ntissue)	Ratis of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ/mg Ntissue)	Hydrolyzed quantities of FAD (γ/mg Ntissue)	Ratis of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ/mg Ntissue)
		FMN (%)	FR (%)			FMN (%)	FR (%)	
1	272.65	11.97	88.03	102.23	90.28	14.69	85.31	47.40
2	118.55	18.78	81.22	64.53	55.26	÷	100.00	60.58
3	93.52	÷	100.00	68.83	60.33	÷	100.00	43.57
4	88.59	12.03	87.97	33.06	71.21	÷	100.00	21.50
5	234.66	÷	100.00	49.36	131.01	4.63	95.37	72.76
6	120.73	9.44	90.56	91.86	124.99	6.73	93.27	53.34
Average	154.45	8.70	91.30	63.31	88.84	4.34	95.68	49.85

Table. 4 Enzymatic hydrolyzing activities of FAD and FMN in the homogenate of normal and CCl₄ poisoned rat small intestine.

Exp. No.	Normal rat small intestine				CCl ₄ poisoned rat small intestine			
	Hydrolyzed quantities of FAD (γ/mg Ntissue)	Ratio of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ/mg Ntissue)	Hydrolyzed quantities of FAD (γ/mg Ntissue)	Ratio of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ/mg Ntissue)
		FMN (%)	FR (%)			FMN (%)	FR (%)	
1	151.09	41.15	59.85	50.32	98.77	34.40	65.50	52.13
2	80.45	23.04	76.96	36.26	174.52	21.83	78.17	49.93
3	38.18	61.82	38.18	6.41	167.16	61.48	38.52	37.81
4	55.21	46.15	53.85	38.47	104.68	53.38	46.62	25.42
5	—	—	—	—	151.11	36.02	63.98	66.87
6	—	—	—	—	152.83	53.93	46.07	49.09
Average	81.23	43.04	56.96	32.87	141.51	43.51	56.49	46.88

非常に高い臓器特異性を示す事であった。即ち、肝に於ては FAD → FMN への水解が著しいのに FMN → FR への水解は僅かしか行なわれなかった。腎は FAD, FMN 共に強く水解し、FAD はほとんど FR にまで水解された。小腸は FAD, FMN 共に強く水解するが、腎臓とは異なり、FAD から FMN, FR は 1 : 1 の割合で水解された。CCl₄ 投与による肝障害時には Table. 1 に示すように、Alk-Pase 活性は約 32% 減少したにも拘らず、FAD 及び FMN の酵素水解活性は、正常例に比し、ほとんど差が認められなかった。また腎及び腸では、CCl₄ 肝障害時の Alk-Pase 活性は正常例に比し、各々 55% 減少、140% 増加に対し、腎では FAD 水解活性は 40% 減少、FMN 水解活性は 20% 減少を示し、小腸では各々 70% 増加、40% 増加を認めた。これらの結果から正常ラットの肝、腎、腸における FAD, FMN の水解活性は臓器特異性を示す事が明らかとなり、CCl₄ 投与による Alk-Pase 活性の増減と FAD, FMN 水解活性とはほぼ類似の傾向を示すが、肝ではその傾向を示さなかった。

III HgCl₂ 腎障害時の肝、腎における FAD, FMN の酵素水解活性

Table. 2 の結果より、腎における FAD, FMN から FR への水解活性は著しく強く、FAD, FMN の水解に大きな役割を有する事が推察された。そこで HgCl₂ を投与して、家兎に腎障害を起こさせ、各中毒期の肝、腎の FAD, FMN 水解活性、Alk-Pase 活性、及び組織の B₂ III 型分布比の変動を観察した。

正常家兎の肝ホモジネートの FAD, FMN 水解活性は、ラットに比し著しく弱く、また家兎腎ホモジネートの活性の 1/10 にすぎないので、家兎肝における FAD, FMN の水解には大きな役割を有していないように思われる。正常家兎の腎ホモジネートの場合、FAD 分解量は 250.3γ でその 23% が FMN, 77% が FR であった。FMN 分解量は 235γ であった。中毒初期では FAD 分解量は正常例に比し 20% の減少を認めた。FAD からの生成 FMN, FR の比は正常時と異なり、FMN 63%, FR は 37% で、生成 FMN の比が大きかった。FMN 分解量は 80% 減少し、Alk-Pase 活性は 50% 減少した。中毒中期では更に全体的に減少したが、後期に入ると、FAD, FMN 水解活性は、初期、中期に比して増加し、特に FAD 水解活性はほぼ正常時と同じ活性を示した。組織 B₂ III 型分布比は各中毒期に、肝、腎共に正常例に比し FAD の比は減少し、FMN, FR の比率は増加した。(Table. 5)

Table. 5 Enzymatic hydrolyzing activities of FAD and EMN in the homogenate of liver and kidney from HgCl₂ poisoned rabbit, alkaline phosphatase activity and the ratio of three types of vitamin B₂ in the kidney and liver of the same animal.

Tissue	Stage of poisoning	Hydrolyzed quantities of FAD (γ /mg Ntissue)	Ratio of formed B ₂		Hydrolyzed quantities of FMN (γ /mg Ntissue)	Alkaline phosphatase activity (unist/mg Ntissue)	Ratio of three types of B ₂ (%)		
			FMN (%)	FR (%)			FAD	FMN	FQ
Liver	Normal	22.58	60.05	39.95	14.77	74.3	85.07	9.66	5.27
	The first	12.24	82.54	17.46	9.68	27.4	63.61	25.40	10.99
	The second	28.10	86.23	13.77	11.86	35.0	68.76	26.29	4.95
	The last	30.34	72.65	27.35	23.47	43.8	71.03	10.28	18.69
Kidney	Normal	250.31	23.10	76.90	149.29	234.7	76.43	14.90	8.67
	The first	202.43	62.66	37.34	28.42	114.7	58.65	22.64	18.71
	The second	151.68	68.78	31.22	28.51	97.4	66.01	23.57	10.42
	The last	255.62	40.65	59.35	81.60	140.4	60.83	12.58	26.59

Table. 6 Total excreted B₂ and the ratio of three types of B₂ in urine after intravenous injection of FAD and FMN to normal and HgCl₂ poisoned rabbit.

	Intravenous injection FAD 1200 γ							Intravenous injection FMN 870 γ						
	Urine (ml)	Concn. of B ₂ in Urine (γ /ml)	Total excreted B ₂ (γ)	Ratio of three types of B ₂ in Urine (%)			Urine (ml)	Concn. of B ₂ in Urine (γ /ml)	Total excreted B ₂ (γ)	Ratio of three types of B ₂ in Urine (%)				
				FAD	FMN	FR				FAD	FMN	FR		
Normal rabbit	Before injection	—	3.80	—	÷	÷	100.00	—	4.0	—	÷	÷	100.00	
	After injection	1 hr	11.0	32.00	352.0	÷	4.12	95.88	17.0	18.0	306.0	÷	2.62	97.38
		2 hr	12.5	5.92	74.0	÷	4.71	95.29	11.0	12.00	132.0	÷	3.37	96.63
		3 hr	13.0	3.04	39.5	÷	4.79	95.21	6.5	7.20	46.8	÷	1.64	98.36
		4 hr	11.0	3.84	42.2	÷	3.34	96.66	4.0	8.80	35.2	÷	2.49	97.51
	Total	47.5		507.7				38.5		520.0				
Total net excreted B ₂ after injection of FAD : 327.2 γ							Total net excreted B ₂ after injection of FMN : 366.0 γ							
HgCl ₂ poisoned rabbit	Before injection	—	0.80	—	÷	÷	100.00	—	2.10	—	÷	÷	100.00	
	After injection	1 hr	12.5	32.00	400.0	÷	10.42	89.58	25.0	16.00	400.0	÷	6.53	93.47
		2 hr	27.5	2.40	66.0	÷	18.88	81.12	13.0	5.80	75.4	÷	20.59	79.41
		3 hr	14.0	4.80	67.2	÷	20.13	79.87	13.0	5.00	65.0	÷	20.13	79.87
		4 hr	12.5	6.40	80.0	÷	29.38	70.62	4.5	10.00	48.6	÷	27.19	72.81
	Total	66.5		613.2				55.5		589.0				
Total net excreted B ₂ after injection of FAD: 560.0 γ							Total net excreted B ₂ after injection of FMN 472.4 γ							

Ⅲ HgCl₂ 投与による腎障害家兎に FAD, FMN 負荷した場合の尿中排泄 B₂ 量と B₂ Ⅲ型分布比の経時的変化について

家兎をカテーテルにて完全に排尿させた後、直ちに FAD 1200 γ あるいは FMN 870 γ を耳静脈より投与して、経時的に採尿して、排泄 B₂ 量及び B₂ Ⅲ型分布比について観察した。(Table. 6)

正常家兎の場合、FAD を負荷すると、負荷後 1 時間に排泄 B₂ 量は著明に増加したが、以後急減し、4 時間後には負荷前値に回復した。負荷 FAD の 4 時間における B₂ 排泄量は 327.3 γ で投与 FAD (FR として 574 γ) の 57% が排泄された。また FMN 870 γ (FR として 574 γ) 負荷の場合もやはり 1 時間後に尿中 B₂ 排泄量は著明に増加したが、以後急減し、4 時間の B₂ 排泄量は 366 γ で投与 FMN の 64% を示した。尿中 B₂ Ⅲ型分布比は、投与前尿中には FAD, FMN が全く認められず FR のみであった。また FAD あるいは FMN を投与した場合においても FAD は排泄されず、FMN の痕跡を認めるのみであった。

次に HgCl₂ 投与により腎障害を起こさせた家兎 (中毒後期に相当) に、FAD 1200 γ あるいは FMN 870 γ を同様に投与した場合には、投与 4 時間後の B₂ 排泄量は正常例よりも増加し、FAD の場合は 560 γ で、約 98%, FMN 投与の場合には 472 γ で 85% の排泄量を示した。

考 察

CCl₄ 投与により肝臓を障害させたラットの組織 B₂ 含有量は、肝、腎に於て、著明な減少を認めた。⁶⁾ 山内等は、CCl₄ 投与ラットでは、肝でのリン酸化が障害されて、肝の B₂ 含有量の減少がみられ、肝の障害が高度になると小腸の附隣作用も阻害されると報告している。また大久保等は CCl₄ 中毒時には、⁷⁾ 負荷 B₂ の臓器移行性が肝に於て、強く阻害されると報告している。著者の実験により、CCl₄ 肝障害時には、Alk-Pase が肝では僅か、腎では著明に低下した事と、山口、大久保等の報告によって、CCl₄ 肝障害時の臓器 B₂ 含有量の減少は、臓器のリン酸化能の低下、及び生体の B₂ 利用能の低下によるものと思われる。従来 CCl₄ 投与による肝障害時には、腎皮質の病理組織所見は比較的軽微であるといわれているにも拘らず、前述の如く、腎の B₂ 含量、Alk-Pase 活性が著明に減少する事は、B₂ 代謝に於て、腎が大きな役割を有しているものと推察される。このことは腎ホモジネートの FAD, FMN 水解活性は他の組織に比して、非常に強く、CCl₄ 肝障害時における肝の FAD, FMN 水解活性の変化は認められなかったが、腎では各々著明に減少した事からも、B₂ の Catabolic な代謝における腎の大きな役割が予測された。

腸における B₂ 代謝に関しては、⁸⁾ 堀田、八木等は経口的、非経口的とを問わず、投与された B₂ は小腸粘膜に集って、⁹⁾ 附んこされて、FMN になると述べている。Rudy は B₂ と無機リンとにラット小腸粘膜のグリセリン抽出物を加えると、B₂ リン酸エステルが生ずる事を認めたのを始めとして、¹⁰⁾ ¹¹⁾ Hübner, Pulver らは、猫、ネズミ、豚¹²⁾ の小腸粘膜の Aoton Powder らを用いて、B₂ と無機リン酸より、B₂ リン酸エステルの合成を報告し、更に八木、¹³⁾ 山田等も同様な結果を得ている。以上の様に小腸粘膜には B₂ の附リン能が存在している事は明らかであるが、CCl₄ 肝障害時には、B₂ のリン酸化が障害され、¹⁴⁾ phosphatase 活性の著しい増加が見られ、B₂ 代謝は Catabolic に傾いていると推察される。既述したように、B₂ 代謝に主要な役割を有する腎を障害させた家兎に、FAD, FMN を負荷して、尿中への B₂ 排泄について検討した。

¹⁴⁾ 堀田、古田等は兎に亜砒酸中毒を起こさせると、中毒初期尿中に B₂ 排泄が増加し、FR と共に FMN が著明に増加したと報告している。

¹⁵⁾ 原は硝酸ウラン投与による腎障害時に負荷 B₂ の尿中排泄の遅延を認めたと報告している。しかし HgCl₂ による

腎障害時に, 結合型 B₂ を負荷すると, FAD は尿中に全く認められず, FMN は多量排泄され, しかも 4 時間の排泄 B₂ 総量は, FAD 負荷の場合は 98%, FMN 負荷の場合は 85% が排泄され, また尿量も各々 40%, 47% 増加し, 原とは異なる結果を得た。この原因として, 硝酸ウラン, HgCl₂ は共に腎に対する障害度の差異によるものと思われる。即ち硝酸ウランの方がはるかに高度に障害するため, 腎臓の排泄機能が抑制されて, 尿中への B₂ 排泄遅延を引き起こすと思われる。しかし, HgCl₂ 投与による障害時には, 腎の濾過機能は正常時に近い状態にあるが, 細尿管よりの再吸収の阻害等により尿中排泄 B₂ 量, 尿量の増加をきたしたものである。

¹⁶⁾ Lowell, ¹⁷⁾ Chiquoine によれば, 正常時では, 腎の多数の酵素群は細尿管部に存在し, 血管, 糸球体は酵素学的にはほとんど非活性であるという。また荒木,¹⁸⁾ 陳等は細尿管主部の phosphatase 活性は組織化学的に強陽性を示したと報告している。これらの事からも, 細尿管部の障害が裏付けられる。

以上述べた様に, 生体内に摂取されたビタミン B₂ が尿中へ FR として排泄される過程に於て, -CCl₄ 肝障害ラット, 及び腎障害家兎の FAD, FMN 水解活性の変動から, 腎が主要な役割を有している事が明らかとなった。

結 論

1) CCl₄ 投与により肝臓を障害させるとラットの各組織 B₂ 含有量は腎臓, 肝臓で著明に, 小腸では僅かに減少した。またラット各組織の Alk-Pase は腎での低下が著しく, 肝では僅かの低下を認めたが, 小腸では 2 倍以上増強された。

2) ラットの肝, 腎, 腸の FAD, FMN の酵素水解は高い臓器特異性を有し, 肝では FAD→FMN, 腎では FAD→FR, 腸では FAD→FMN+FR (1:1) への水解が行なわれる。また FMN 水解活性は, 腎>腸>肝の順であった。

3) CCl₄ 肝障害ラットの肝では正常例に比し, FAD, FMN の水解活性に大きな変動は認められず, 腎では共に著明な減少, 小腸では増加を認めた。

4) 正常家兎に FAD あるいは FMN を耳静注投与した場合, 尿中へは FR が大部分で, FMN は痕跡, FAD は全く排泄されなかった。HgCl₂ 投与腎障害時には, FAD あるいは FMN を投与した場合, 尿中には FAD は正常例と同様に認められなかったが, FMN 及び排泄 B₂ 総量の増加を示した。

文 献

- 1) A. Karnbery, W. E. Pricer: J. B. C, **182**, 763 (1950)
- 2) 須田正己: 大阪医誌, **42**, 1654 (1943)
: 阪大医誌, **2**, 89 (1950)
- 3) Jun Okuda: Chem. Pharm. Bull, **6**, 662 (1958)
- 4) Jun Okuda: Chem. Pharm. Bull, **6**, 665 (1958)
- 5) 八木国夫: フラビソ-その検出と定量, 65, 83 (1951) 医学書院発行
- 6) 山内和雄: ビタミン, **12**, 574 (1957)
- 7) 大久保武雄: ビタミン, **15**, 276 (1958)
- 8) 堀田一雄・八木国夫: ビタミン, **3**, 162 (1950)
- 9) H. Rudy: Naturwiss, **23**, 286 (1936)
- 10) N. Hübner: Helv. Chim. Acta, **21**, 1006 (1938)
- 11) R. Pulver: Enzymologia, **6**, 333 (1939)
- 12) 八木国夫: 医学と生物学, **19**, 233 (1951)
- 13) 山田己年夫: 名古屋医学, **74**, 617 (1957)

- 14) 堀田一雄・古田莞爾：ビタミン, **11**, 143 (1956)
- 15) 原 勇：通信医学, **10**, 1 (1958)
- 16) A. D. Chiquoine: J. Histochem. a. Cytochem, **1**, 429 (1953)
- 17) D. T. Lowell: Am. J. Physiol, **172**, 709 (1953)
- 18) 荒木正哉・陳震東：ビタミン, **11**, 262 (1956)

大野武男, 小瀬洋喜：温泉の泉質に関する調査研究 (第1報)
阿曾温泉についての調査研究

Takeo Ōno and Youki Ose: Studies on Spa (I)
On Aso Spa

は し が き

三重県度会郡大宮町地内には幾つもの温泉湧出地がある。この地は伊勢-熊野の街道にあるため、古くから名湯として利用されていた。この温泉群については、上治寅治郎氏が熊野地区の温泉についての広汎な調査報告¹⁾をされたなかに述べられているもの他には文献が少ない。筆者らは依頼により調査研究を行なう機会をもったのでその知見について報告する。

1. 位置・地形

三重県度会郡大宮町は国鉄紀勢本線阿曾駅下車、または有料道路伊勢道路によって達することができる。町の大部分は山岳で、大台町と接している。三重県の主要河川の一である宮川によって、ほぼ大台町と北の境を劃し、その支流大内川によって西の境の一部を荻原村と劃している。大内川はSSWからNNEに向って流下している水量豊富な川で、景勝にとんでいる。川の両岸に狭長な河谷平野および段丘を生成し、この上に集落を形成している。また国鉄紀勢線、熊野街道および伊勢道路もこの段丘上を利用している。河谷平野の中で谷幅の最も広い阿曾集落においてもその幅は0.7km程度である。谷の両側はかなり急峻な山地で、標高500~750mに達する。

温泉はこの河谷段丘に散在している。その最も主要なものは阿曾温泉群であるが、その他にも次のものがある。¹⁾

野後温泉：河畔から湧出する冷泉で水量は多かった。湧桶を設けて入浴したあとがあるが現在は利用されていない。水温14°Cの冷炭酸泉で、遊離CO₂、Cl⁻、Ca²⁺、Mg²⁺、Na⁺が何れも多量に含まれ、固形物総量4640ppmである。

大ヶ所温泉：野後温泉から0.7km、滝原駅近くに湧出し、遊離CO₂、Cl⁻、Mg²⁺、Ca²⁺、Na⁺を多量に含み、固形物総量4050ppmの冷泉で野後温泉に似ているが現在は利用されていない。

飛ヶ谷温泉：阿曾駅の西1kmの溪谷中に300mにわたって各所に湧出する炭酸冷泉であるが利用されていない。

最も主要な阿曾温泉群は阿曾集落に存在する幾つかの泉源で、宝暦年間の旧記にも記されている。これらはFig. 1に示すように、阿曾集落の西方の山麓地帯に存在しており、潮の山と称せられる炭酸石灰および鉄を主成分とすると考えられる約2mの温泉堆積物を中心に、阿曾温泉(一名うしお)、1号泉、2号泉、湯田沖泉源が存在している。