

20 ホウ酸塩の代謝について (第3報)

ホウ酸塩投与後の臓器および血中におけるフラクトース 6 磷酸塩レベルならびにフラクトース 1, 6 磷酸塩レベルの変化と嫌気性解糖系に及ぼすホウ素の影響

北海道立衛生研究所 (所長 中村 豊
三 沢 隆 行
金 島 弘 恭)

北海道大学医学部薬学科
赤 木 満 洲 雄

緒 言

最近、ホウ酸の毒性に関連して鉱泉せんべい、ベーキングパウダー、ウエハース、寒天などに含有又は添加されるホウ酸に関して保健衛生上から種々論議されておるにもかかわらず、ホウ酸の慢性中毒の研究報告がほとんど見当たらない実情にかんがみ、ホウ素の毒性に関連する代謝について検討することは、医薬品不良使用の人体に及ぼす影響と云う点から急を要することであると考え、著者らはホウ酸塩の生化学的作用について数年前より研究^{1) 2)}を続けて来た。その研究中ホウ酸塩がグルコースの嫌気性解糖作用を阻害するらしく考えられたので糖代謝に及ぼすホウ素の影響を検討するため、ラット及びモルモットの臓器ならびに血中のフラクトース 6 磷酸塩 (F 6 P) レベル及びフラクトース 1, 6 磷酸塩 (FDP) レベルに対するホウ素の影響をしらべた。またグルコースの嫌気性解糖系に及ぼすホウ素の影響をもあわせてしらべた。

実 験 の 部

実験材料と方法

(1) 動物及び飼養条件

動物は体重 0.200~0.250kg のラット及び 0.370~0.500 kg のモルモットを使用し、その飼養条件及びホウ砂の投与方法などはすべて第 1 報¹⁾と同様にした。

(2) 臓器中の F 6 P と FDP の定量

F 6 P と FDP の定量は Roe ら³⁾の方法で光学的に定量した。

(3) 嫌気性解糖作用の測定

嫌気性解糖の試験は、LePage⁴⁾の方法によつておこなひ、その際生成する乳酸を Barker-Summerson⁵⁾の方法によつて定量し解糖速度の測定をおこなつた。

実験結果

F 6 P レベルと FDP レベルに対するホウ素の影響

ラット及びモルモットにそれぞれ 140mg/kg, 240mg/kg のホウ素をホウ砂として経口投与し、4 時間後に肝、脳、腎、血中の F 6 P と FDP の濃度を定量した。その結果は第 1 表に示すように脳、腎ならびに血中においてはこれら両磷酸塩レベルの変化が何ら認められなかつた。然るに肝においては F 6 P レベルは有意の変化が認められなかつたが、FDP レベルはかなり上昇する傾向が認められた。第 1 図は試験動物と対照動物の肝における FDP レベルを示すものである。

グルコースの嫌気性解糖作用に及ぼすホウ素の影響

グルコースの嫌気性解糖試験はラットの 10% 肝ホモジネート及び脳ホモジネートを用い、0.04M のホウ酸一炭酸 1 水素カリ緩衝液を反応液に加え (ホウ酸終末濃度 0.01M) pH7.6 で 30 分間 38°C に保つた後、トリクロル酢酸で除蛋白して乳酸を定量し対照と比較した。その結果は第 2 表に示すとおりで、グルコースの嫌気性解糖作用はホウ素によつて著明に阻害されることが認められ、その平均阻害率はラットの肝および脳でそれぞれ 55±6.8 (S. E)%, 28±3.3 (S. E) % であつた。

考 察

Winfield⁶⁾ は澱粉から GIP への代謝にあつかるホスホリナーゼは 0.1M のホウ酸塩によつて促進され、その逆反応は阻害されることを報告している。Zittle ら⁷⁾ は G 6 P からグルコースへの代謝反応に関与するアルカリホスファターゼもまたホウ素によつて阻害されることを報告している。更に未発表ではあるが著者らの実験では、この逆反応であるグルコースから G 6 P への代謝にあつかるヘキソキナーゼはホウ素によつては何らの影響もうけないことを認めている。これらの事実からホウ砂投与の肝における FDP の蓄積は FDP 前の段階である G 6 P 又は F 6 P から、或は G 6 P と F 6 P から FDP への変化にあつかる酵素作用の促進か、若しくは FDP から乳酸生成までの過程にお

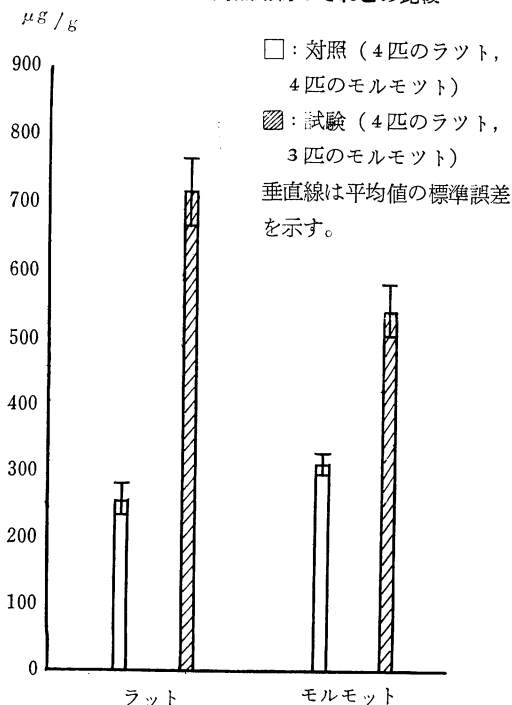
第1表 ホウ酸塩投与後のF6PレベルとFDPレベル

| | 性 | 体 重 (kg) | 肝 (μg/g) | | | 脳 (μg/g) | | | 腎 (μg/g) | | | 血 (μg/g) | | |
|-------|---|-------------|----------|-----|-----|----------|----------------------|-----|----------|----------------------|-----|----------|-----|-----|
| | | | F6P | FDP | 計 | F6P | FDP | 計 | F6P | FDP | 計 | F6P | FDP | 計 |
| 対 照 | ♂ | 0.250 | 180 | 224 | 404 | 10 | 48 | 58 | 23 | 60 | 83 | 7 | 68 | 75 |
| | ♂ | 0.240 | 80 | 210 | 290 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | ♂ | 0.230 | 91 | 304 | 395 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | ♂ | 0.200 | 63 | 290 | 353 | 0 | 5 | 5 | 5 | 95 | 100 | 0 | 146 | 146 |
| | | | | 平均 | | | 257±23 ^{a)} | | | 343±22 | | | | |
| 試 験 | ♂ | 0.250 | 66 | 699 | 765 | 25 | 49 | 74 | 36 | 82 | 121 | 3 | 18 | 21 |
| | ♂ | 0.230 | 10 | 682 | 692 | 13 | 14 | 27 | 35 | 99 | 134 | 0 | 99 | 99 |
| | ♂ | 0.200 | 40 | 614 | 654 | 2 | 26 | 28 | 23 | 36 | 59 | 6 | 54 | 60 |
| | ♂ | 0.250 | 59 | 857 | 916 | 10 | 38 | 48 | 11 | 45 | 56 | 0 | 21 | 21 |
| | | | | 平均 | | | 713±51 ^{b)} | | | 757±57 ^{b)} | | | | |
| モルモット | | | | | | | | | | | | | | |
| 対 照 | ♂ | 0.450 | 7 | 320 | 327 | 29 | 43 | 72 | 17 | 68 | 85 | 15 | 36 | 51 |
| | ♂ | 0.500 | 30 | 350 | 380 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | ♂ | 0.420 | 24 | 274 | 298 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | ♂ | 0.370 | 47 | 304 | 351 | 16 | 89 | 105 | 4 | 57 | 61 | 7 | 17 | 24 |
| | | | | 平均 | | | 312±16 | | | 339±17 | | | | |
| 試 験 | ♂ | 0.450 | 59 | 598 | 657 | 20 | 37 | 57 | 10 | 74 | 84 | 14 | 42 | 56 |
| | ♂ | 0.500 | 85 | 559 | 644 | 30 | 44 | 74 | 25 | 115 | 140 | 14 | 35 | 49 |
| | ♂ | 0.450 | 23 | 472 | 495 | 10 | 59 | 69 | 42 | 118 | 160 | 10 | 31 | 41 |
| | | | | 平均 | | | 543±37 ^{b)} | | | 599±52 ^{b)} | | | | |

a) ±値は平均値の標準誤差を示す。

b) 対照に対する顕著な差異 (p=0.01)。

第1図 ホウ酸塩を投与された動物の肝におけるFDPレベルと対照動物のそれとの比較



第2表 ホウ素による嫌気性解糖の阻害

| | 反応液 1 ml あたりの生成乳酸量 | | 阻 害 率 (%) |
|-----------------|--------------------|----------------------|--------------|
| | 対照 (μg) | 試験 (μg) | |
| ラットの肝 ホモジネート | 38 | 8 | 79 |
| | 42 | 16 | 62 |
| | 47 | 30 | 36 |
| | 17 | 14 | 18 |
| | 8 | 4 | 50 |
| | 10 | 6 | 40 |
| | 12 | 4 | 66 |
| | 50 | 18 | 64 |
| | 36 | 8 | 77 |
| | 平均 | 55±6.8 ^{a)} | |
| ラットの脳 ホモジネート | 58 | 40 | 31 |
| | 86 | 63 | 27 |
| | 78 | 44 | 44 |
| | 94 | 74 | 21 |
| | 96 | 80 | 17 |
| | 88 | 68 | 23 |
| | 54 | 38 | 30 |
| | 平均 | 28±3.3 ^{a)} | |

a) ±は平均値の標準誤差を示す。

る酵素系の阻害かのどちらかによつて説明されるべきだと考えられた。然るに著者らの実験では、後者の場合すなわち嫌気性解糖作用が明らかにホウ素によつて阻害されることが認められたので、ホウ砂投与後の肝における FDP の蓄積は嫌気性解糖系における阻害でおこる糖代謝の攪乱にもとづくものであるにちがいない。

なお、嫌気性解糖系の如何なる部位の酵素系がホウ素によつて阻害されるかさらに精査する必要があるが、上述した事実によつておこる ATP 生産の低下はホウ素中毒の重要なファクターの一つとしてあげうるであろう。

結 論

ラット及びモルモットにホウ素としてそれぞれ 140 mg/kg, 240 mg/kg のホウ砂を 1 回経口投与し 4 時間後に肝、脳、腎ならびに血中のフラクトースリン酸塩 (F 6 P) レベル及びフラクトース 1, 6 リン酸塩 (FDP) レベルをしらべた。さらにラットの肝ホモジネートならびに脳ホモジネートを用いて嫌気性解糖作用に及ぼすホウ素の影響をもあわせてしらべた。

その結果、ホウ砂を投与されたこれら動物の肝における FDP レベルが 4 時間内に著明に上昇する傾向があつた。

また、グルコースの嫌気性解糖作用はホウ素 (0.01 M ホウ酸) によつてかなり阻害され、その阻害率は肝ホモジネートの場合の方が脳ホモジネートの場合よりはるかに高いことが判明した。

文 献

- 1) 赤木満洲雄, 三沢隆行, 金島弘恭: 本誌, 13.
- 2) 赤木満洲雄, 三沢隆行, 金島弘恭: 本誌, 13.
- 3) J. H. Roe, *et al.*: J. Biol. Chem., 210, 703 (1954).
- 4) G. A. Le Page: *ibid.*, 176, 1,009 (1948).
- 5) S. B. Barker, W. H. Summerson: *ibid.*, 138, 535 (1941).
- 6) M. E. Winfield: Aust. J. of Exper. Biol. & Med. Science, 23, 269 (1945).
- 7) C. A. Zittle, *et al.*: Arch. of Biochem., 26, 112 (1950).

(受付: 昭和 年 月 日)

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, School of Medicine, Hokkaido University, and Hokkaido Institute of Public Health)

Influences of boron upon the levels of fructose 6-phosphate (F 6 P) and fructose 1, 6-diphosphate (FDP) in some organs and blood of the rats and guinea pigs were investigated at 4 hours after oral administration of borax in a single dose of 140 mg/kg and 240 mg/kg in the term of boron to the former animals and to the latter respectively.

It was found that FDP levels in livers of these animals showed apparently a tendency to rise within 4 hours while F 6 P levels in livers showed no significant change as well as both levels in brains, kidneys and blood.

It was also found that the anaerobic glycolysis of glucose in homogenates of livers and brains of the rats was considerably inhibited by boron (0.01 M boric acid), being the inhibition rates higher with liver homogenates than with brain homogenates of rats.

Studies on the Metabolism of Borate Part 3
Variations of Fructose 6-Phosphate Levels and
Fructose 1, 6-Diphosphate Levels in some Organs
and Blood after Administration of Borate, and
Effects of Boron on Anaerobic Glycolysis.

Masuo Akagi, Takayuki Misawa,
and Hiroyasu Kaneshima