

923

ベンゼドリン誘導體とアミン酸化酵素との 結合物の解離恒数 $[K_g]$ の測定

太田 行人 江上 不二夫

(名古屋帝國大學理學部)

ベンゼドリン誘導體はアミン酸化酵素の基質たり得ない。しかし該酵素に対する親和性は極めて大であつて、該酵素によるアミン酸化を“拮抗的”に阻止する。その際、阻害度(H), ベンゼドリン誘導體の濃度($[G]$)及び K_g の間には條件を適當に選ぶ時はつぎの如き簡単な關係が成立する¹⁾。

$$H = \frac{[G]}{K_g + [G]} \quad (1)$$

この式より明かなる如く K_g は $H=0.5$ 即ち 50% 阻害に對應する“G”として與へられる。即ち、各種のベンゼドリン誘導體につき $H-p[G]$ 曲線を描いて K_g を求め、それと化學構造との間の關係をしらべた。

方法

種々の濃度のベンゼドリン誘導體を加へた條件でチラミン酸化酵素系の酸素吸收速度をワールブルヒ檢壓計によつて測定、かくして得られた“酸素吸收-時間”曲線の時間0の點に於ける正切をもつて酸素吸收の初速度とした。添加されたベンゼドリン誘導體そのものによる阻害効果を比較するためには、反應生成物等の影響を避ける意味で反應初速度を目安にとらなければならぬからである。

アミン酸化酵素標品: 出血致死せしめたモルモットの腦組織を蒸留水にて洗滌、血管、血液等を十分除去した後鋏で切り刻み、これを乳鉢にて磨碎して均一な磨粥とする。磨粥約 5g に對し 20 乃至 25 cc の磷酸緩衝液 (pH 7.3, M/20) を加へ十分攪拌混合、混液を緻密な布地を通して濾し組織粗大片を除く。かくして得られた濾液標品のアミン酸化能は氷室にて少くとも 3 日間何等認むべき變化なく保存される。この濾液 1.5 cc づつを各ワールブルヒ容器に移す。基質アミンとしては M/250 鹽酸チラミンを用ゐた。さらに所要濃度のベンゼドリン誘導體溶液または水を加へて反應液量を計 3.0 cc とした。實驗溫度 30°。

1) 詳細は太田, 江上: 科學. 14: 昭 19. 6. (發表豫定)を参照せられたし。

結果

こゝでは簡単のために、ヒロボン並びにエフェドリンに就て得られた $H-p[G]$ 曲線を掲げるに止める(圖1)。圖中の Sigmoid 曲線は適當な Kg の値を選ぶことによつて(1)式に従つて描いたものである。實測値

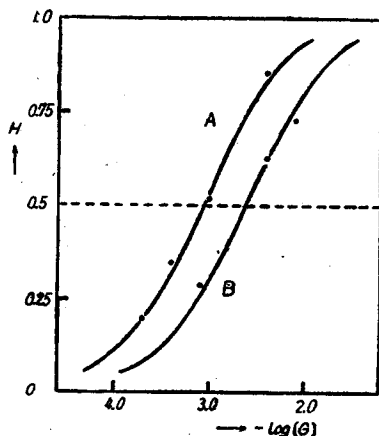


圖1 A: ヒロボン B: エフェドリン

は概ねよく曲線上に乗つてゐる。同様にして1-フェニル-2-メチルアミノプロパン及び1-フェニル-エトキシ-2-メチルアミノプロパンに就てもそれぞれ適當な Kg の値を求めた。表1にこれらベンゼドリン誘導體に就て得られた Kg が一括してある。

表1に於て、ベンゼドリン誘導體の化學構造と Kg とを比較すれば、兩者の間にはつぎの如き關係の存在が想像されるであらう。

表1

アミン		Kg
1)	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CH_3$ (ベンゼドリン)	10-3.0*
2)	$d-C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH \cdot CH_3) \cdot CH_3$ (ヒロボン)	10-3.06
3)	$d-C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NCH_2CH_3) \cdot CH_3$	10-3.13
4)	$d-C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH \cdot CH_3) \cdot CH_3$ (エフェドリン)	10-2.62
5)	$d-C_6H_5 \cdot CH(OC_2H_5) \cdot CH(NH \cdot CH_3) \cdot CH_3$	10-2.80

* Mann, Quastel (1940)²⁾ の實測値に基いて求めてある。

- 炭化水素鎖に置換値の数の多いものほど Kg は大きい。
- 置換基(水酸基, アミノ基)の水素がメチル, エチル基によつて置換されることに伴つて Kg は小さくなる。この際メチル基よりもエチル基の入る方が Kg をより小さくする。

なほ, Mann & Quastel²⁾ が指摘した Kg の大小と薬理作用の強弱との逆比例関係がこゝでも明かに認められる。これらの化合物の中, 薬理作用の既知なるものに就てみるに中枢刺激作用の強度の順位はヒロポン>ベンゼドリン>エフェドリンであると思はれるが, Kg の大きさの順位は正しくこれと逆行してゐる。この意味でこゝに供試された化合物の中では最小の Kg ($10^{-3.13}$) を示す 1-フェニル-2-ジメチルアミノプロパンに除倦覚醒剤としての最大の薬理作用が推定される。

貴重な試料と有益な教示を與へられた長井維理, 金尾清造兩先生に謝意を表す。本研究費の一部は文部省科学研究費があてられたことを附記する。

(受附: 昭和19年4月20日)

2) Mann & Quastel: *Biochem. J.* 34: 414-431, 1940.