

トリプトファン代謝の最近の知見

城戸 亮, 野口 知雄

Ryo KIDO, Tomoo NOGUCHI

和歌山県立医科大学

は じ め に

トリプトファンはインドール核を有する唯一のアミノ酸であり、アミノ酸代謝の中で最も興味深いものの1つである。このアミノ酸の代謝は非常に多岐にわたっていて、その代謝中間産物の中には、セロトニン (5-オキシトリプタミン)、ニコチン酸、インドール酢酸、トリプタミン、キサントマチン、2-アミノ-3-オキシアセトフェノン、5-オキシキヌレナミンなど、生物学的に重要な作用を有する多くの物質が存在する。

トリプトファン代謝の主な経路として、図1のように、インドール核のピロール環がトリプトファンピロラーゼにより開裂してフォルミルキヌレニンに変化し、キヌレニンを経て代謝される経路と、トリプトファンおよびその水酸化によって生成される5-オキシトリプトファンの側鎖が変化を受けて代謝される経路にわけることができる。

ここでは、主として高等動物におけるトリプトファンのピロール環開裂後の代謝に関し、最近の知見を簡単に紹介したい。なお、本アミノ酸代謝一般については、すでにすぐれた総説^(1,2)があるから参照されたい。

1. トリプトファンのインドール核の開裂

トリプトファンよりキヌレニンの生成は図2に示すように、トリプトファンピロラーゼとキヌレニンフォルムアミダーゼ (フォルミラーゼ) の2つの酵素によって触媒される。トリプトファンピロラーゼは補酵素としてヘムを要求する酸素添加酵素であり、トリプトファンのピロール核を開裂してフォルミルキヌレニンを形成する。この酵素は動物では肝臓にのみ存在し、L-トリプトファンに特異的に作用する。また、本酵素は肝細胞内では、

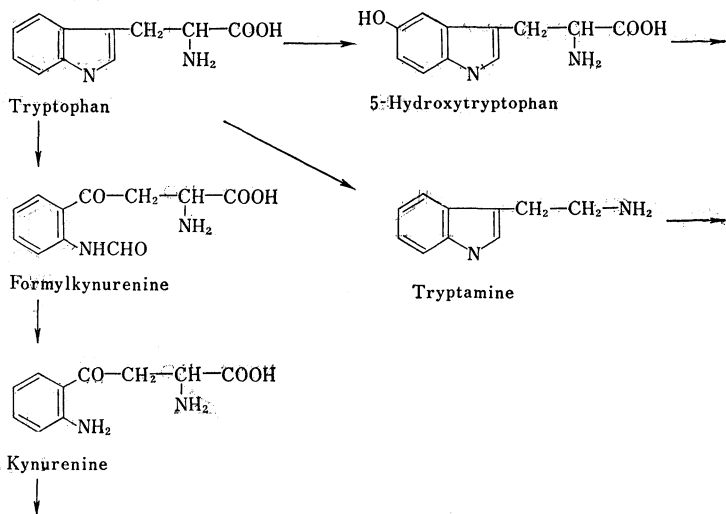


図1 トリプトファン代謝経路の主な分岐

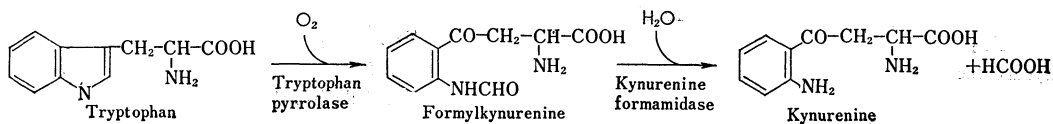


図2 トリプトファンからキヌレニンの生成

かなり大部分がヘムと結合しない型、すなわちアポ酵素として存在しているといわれている。本酵素はトリプトファン代謝の律速段階にあり、基質であるトリプトファンやハイドロコチゾンなどの副腎皮質ホルモンによって活性が上昇し、また NADPH⁽³⁾ により阻害を受ける。上記のホルモンによる活性上昇は酵素蛋白合成の促進によるものであり、トリプトファンによる作用は酵素の安定化がその原因とされている^(4,5)。すなわち、基質と酵素蛋白が結合し、その立体構造に変化が起こり、蛋白分解酵素の作用を受けにくくなるために酵素が安定化されると考えられている。一方、NADPH による阻害機構は現在不明であるが、この現象は NADPH による酵素蛋白の可逆的な立体構造変化、すなわちフィードバック機構によるものか、あるいは NADPH による cyclic 3', 5'-AMP の肝細胞内濃度の減少によるものか、それとも何かほかの機構によるものかは、今後の研究課題であろう。

最近、山本ら⁽⁶⁻⁸⁾は D-トリプトファンに作用し、D-フォルミルキヌレニンを形成する D-トリプトファンピロラーゼの存在をウサギ小腸粘膜に認め、約 100 倍に精製した。この酵素は D-トリプトファンのみでなく、L-トリプトファンにも作用し、ヘム酵素と考えられており、補酵素としてアスコルビン酸およびメチレンブルーを要求する。しかし、生理的に存在しえないメチレンブルーが補酵素であることから、この酵素の生理的意義に問題が残されている。前述のごとく、トリプトファンピロラーゼの作用によりトリプトファンから生成したフォルミルキヌレニンは、ついで動物各臓器に広く分布するフォルミラーゼの作用によりキヌレニンに変化する。

2. キヌレニンの水酸化

トリプトファンより形成された L-キヌレニンは、3 位の炭素が水酸化を受け、3-オキシ-L-キヌレニンに変化する (図 3, 反応 1)。この反応は NADPH を水素供与体とする L-キヌレニン-3-ヒドロキシラーゼにより触媒され、ネコ、ラットなどの肝ミトコンドリアに局在する。本酵素は酸素添加酵素であり、分子状酸素から 1 原子の酸素がとり込まれて水酸化が起こる⁽⁹⁾。

最近、岡本ら^(10,11)は、本酵素がラット肝ミトコンドリアの外膜に局在することを認め、この酵素を可溶化し、硫酸分画により部分精製した。その結果、本酵素は活性発現に FAD が必要であり、電子供与体として NADPH よりむしろ、 β -NADH が効果的であることを明らかにした。

他方、筆者らは 5-オキシ-L-キヌレニンをニワトリの尿から単離、結晶化⁽¹²⁾、その生成経路を調べたところ、ニワトリおよびラット肝のミクロゾーム画分により、還元型 NADP の存在下で 5 位の炭素が水酸化を受け、5-オキシ-L-キヌレニンが生成されることが明らかになった (図 3, 反応 2)⁽¹³⁾。また、同じミクロゾーム画分が同一の反応系でキヌレニンから 3,5-ジオキシキヌレニンと考えられる物質の生成 (図 3, 反応 3) をも触媒することが明らかになった⁽¹³⁾。一方、5-オキシ-L-キヌレニンの生成経路として、キヌレニンの水酸化のほか、トリプトファンの水酸化により生成された 5-オキシトリプトファンがピロール核の開裂により 5-オキシフォルミルキヌレニンに変化し、ついでフォルミラーゼの作用により 5-オキシ-L-キヌレニンが生成される経路が推

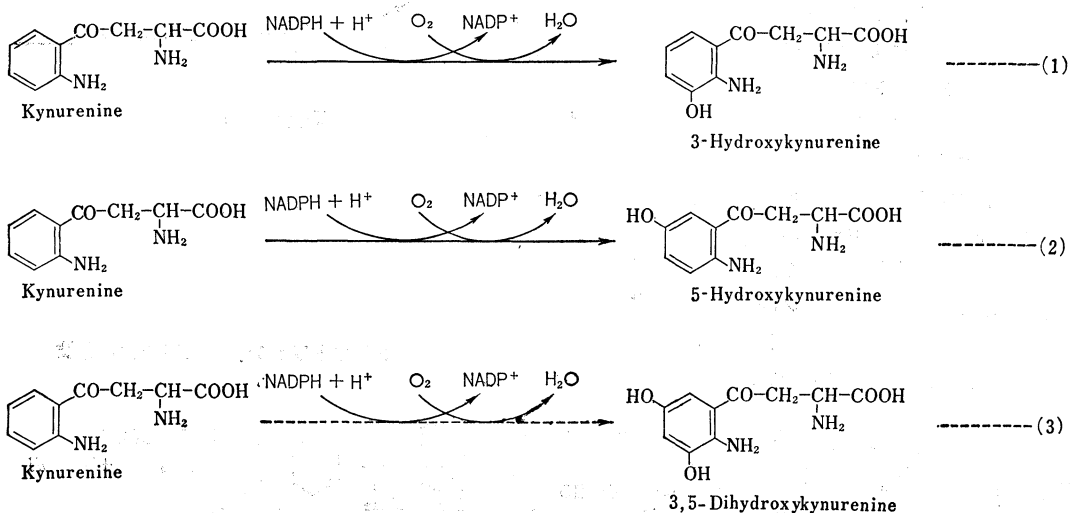


図 3 キヌレニンの水酸化経路

測される。もし、この経路が存在すれば、5-オキシトリプトファンの脱炭酸によって生成される5-オキシトリプタミン（セロトニン）の生体内濃度の変動が予測される。この推定経路がトリプトファン代謝に重要な役割を演じているかもしれない。ごく最近、筆者らはこの5-オキシトリプトファンの開裂酵素の存在を示唆するいくつかの証拠を得た（未発表）。

3. アントラニール酸、3-オキシアントラニール酸および5-オキシアントラニール酸の生成

キヌレニン、3-オキシキヌレニン、および5-オキシキヌレニンはキヌレニナーゼにより触媒され、それぞれアントラニール酸、3-オキシアントラニール酸および5-オキシアントラニール酸に代謝される（図4）。この酵素は補酵素としてピリドキサルリン酸を含み、ブタ肝⁽¹³⁾、ラット肝⁽¹⁴⁾などから精製されている。本酵素はキヌレニンを最もよく分解し、3-オキシ- および5-オキシキヌレニンにも作用する。上記の反応により生成されたアントラニール酸、3-オキシアントラニール酸は各種の動物尿中に排泄されるが、5-オキシアントラニール酸はアントラニール酸投与ウサギ以外の尿⁽¹⁵⁾には認められていない。しかし、天然物として5-オキシキヌレニンが存在する以上、5-オキシキヌレニンからの5-オキシアントラニール酸が尿中に排泄される可能性がある。

5-オキシアントラニール酸のもう1つの生成経路として、アントラニール酸の5位炭素の水酸化が考えられる。1964年、柏俣ら⁽¹⁶⁾によってラット肝ミクロゾームがアントラニール酸から5-オキシアントラニール酸の生成を触媒することが報告された。いずれの経路を経るにしても、その尿中排泄量が非常に少なければ、蓄尿中や単

離操作中に分離したり、さらに5-オキシアントラニール酸はアントラニール酸や3-オキシアントラニール酸と異なってエーテル抽出が困難であることなどが、尿中にその存在が認められていない原因かもしれない。また、本物質は溶液中で容易に酸化されて赤色化する。これはキノニミンカルボン酸に変化するためと考えられている。したがって、上記の酸化還元系により生体内において何らかの重要な生理作用が営まれているのかもしれない。また、本物質のビタミンC節約作用が報告⁽¹⁸⁾されていることなどから、今後この方面の研究も興味深い。なお、ヒト尿中に3-メトキシアントラニール酸が筆者ら⁽¹⁷⁾により分離、同定されたが、本物質の生成経路は現在不明である。

4. キヌレン酸、キサンツレン酸および6-オキシキヌレン酸の生成

キヌレニンはキヌレニナーゼのほかキヌレニントランスアミナーゼの作用を受ける（図5、反応1）。本酵素は動物の肝、腎などに存在し、ピリドキサルリン酸を補酵素とし、容易にアポ化する。キヌレニンのアミノ基を α -ケトグルタル酸に転移し、2-アミノベンゾイルピルビン酸を経てキヌレン酸の生成を触媒する。また、本酵素は3-オキシキヌレニンおよび5-オキシキヌレニンにも作用し、それぞれ相当するケト酸を経てキサンツレン酸（図5、反応2）および6-オキシキヌレン酸（図5、反応3）⁽¹⁹⁾が生成される。

キヌレン酸およびキサンツレン酸は高等動物尿中に排泄されることはかなり古くから明らかにされており、とくにキサンツレン酸はビタミンB₆欠乏のラットなどにおいてその排泄量が著明に増加する⁽²⁰⁾。この現象を

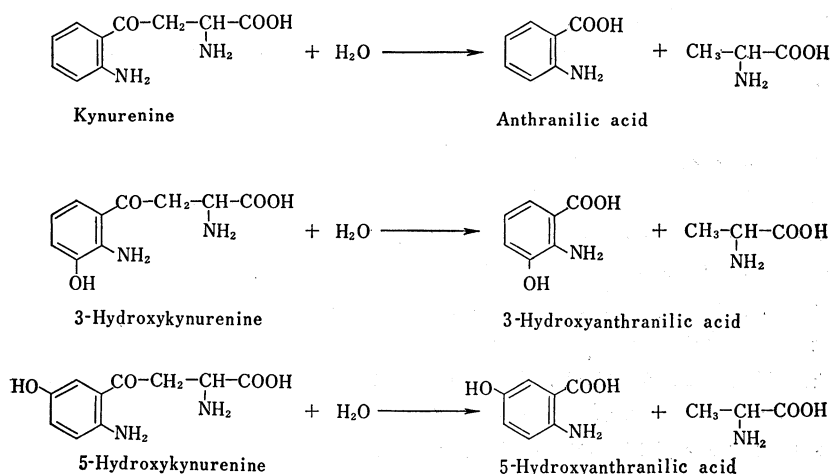


図4 キヌレニン関連物質からアントラニール酸関連物質の生成

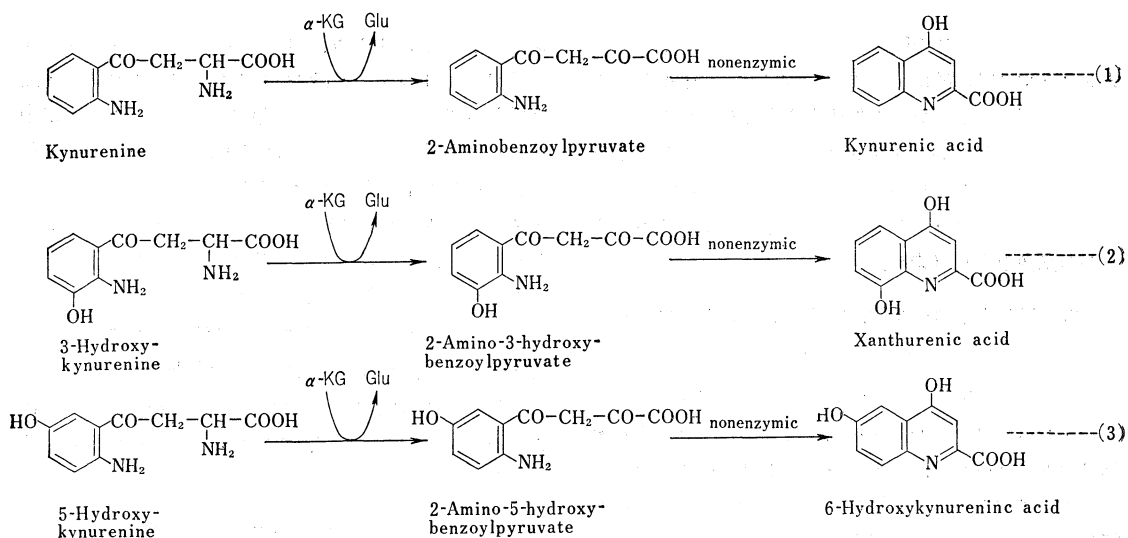


図 5 キヌレニン関連物質からキヌレン酸関連物質の生成

小笠原ら⁽²¹⁾は次のように説明している。すなわち、3-オキシキヌレニンはキヌレニントランスアミナーゼとキヌレナーゼによって、それぞれ 3-オキシアントラニール酸とキサントレン酸に代謝される。この 2 つの酵素はともにビタミン B₆ を補酵素とし、前者は可溶画分とミトコンドリアの両画分に存在するのに対して、後者は可溶画分のみが存在している。

ところで、ビタミン B₆ 欠乏の場合、阻害を受けるのは可溶画分の酵素であり、ミトコンドリア内のキヌレニントランスアミナーゼは比較的安定に保たれている。したがって、キヌレナーゼの阻害のため 3-オキシキヌレニンが蓄積し、ミトコンドリア内のキヌレニントランスアミナーゼの作用によって代謝がキサントレン酸生成の方向へ変動し、キサントレン酸の尿中排泄量が増加すると考えられている。このように、同一酵素でも細胞内局在性の違いにより活性変動が異なることは興味深いことであり、アイソザイムの生理的意義の一端がうかがえよう。

一方、6-オキシキヌレン酸は 1959 年 Roy および Price⁽²²⁾ によりブタ尿中に検出され、その後、筆者らによってトリプトファン投与後のニワトリ尿⁽²³⁾、ビタミン B₆ 欠乏ラット尿⁽²⁴⁾ およびヒトの尿⁽²⁵⁾ 中から単離、同定された。また最近、Macnicol⁽²⁶⁾ によりタバコの葉にも本物質がかなり多量に存在し、根および茎においても認められることが報告されている。しかし、本物質の前駆体として考えられるキヌレニンおよび 5-オキシキヌレニンなどのトリプトファン中間代謝産物の存在が、タバコにおいては認められないことから、植物における 6-

オキシキヌレン酸の生合成経路は動物とはまったく異なったものであるのかもしれない。したがって、植物と動物とのトリプトファン代謝の比較生化学的研究も、今後の課題として興味深い。この 6-オキシキヌレン酸のもう 1 つの生成経路として、キヌレン酸の 6 位炭素の水酸化が考えられる。このことに関しては、最近、高橋ら⁽²⁷⁾ が非酵素的なこの水酸化について報告しているが、酵素的な水酸化についての報告はない。

5. その他のキノリン関連化合物の生成

1951 年、Butenandt ら⁽²⁸⁾ はカイコの蛹から 4-オキシキノリンを単離、結晶化し、つづいてラットにキヌレナミンまたは 4-オキシキノリンを注射し、その尿から 3, 4-ジオキシキノリン-O-サルフェートを単離した⁽²⁹⁾。また、佐藤ら⁽³⁰⁾ によって、マウス肝ホモジネートがキヌレナミンから 4-オキシキノリンの生成を触媒することが報告されている。以上、上記物質の生成経路は図 6 (反応 1) のように考えられるが、高等動物におけるこの経路は明らかにされていない。しかも、中間体であるキヌレナミンも 4-オキシキノリンも天然物として検出されていない。これらに関しては将来検討される必要がある。また、稲神ら⁽³¹⁾ によって蚕尿中に 4, 8-ジオキシキノリンが検出されているが、この生成経路も上記と同様な反応機構により、3-オキシキヌレニンから 3-オキシキヌレナミンを経て生成されるものであろう (図 6, 反応 2)。しかし、中間体としての 3-オキシキヌレナミンはいまだに天然物としてその存在が認められていない。さらに、牧野、村上⁽³³⁾ および高橋ら⁽³⁴⁾ によってマウ

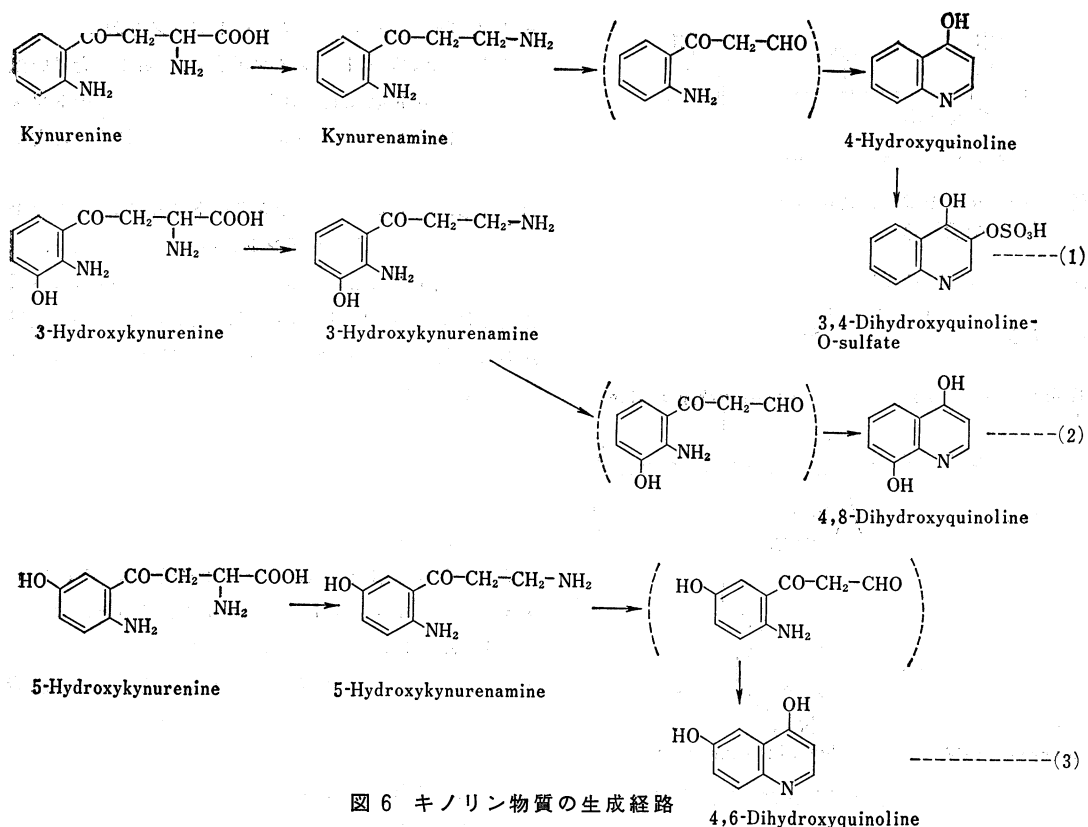
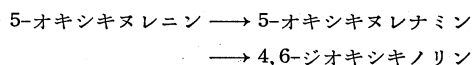


図 6 キノリン物質の生成経路

ス脳内に 5-オキシキヌレナミンが存在し、マウス肝ホモジネートが 5-オキシキヌレニンから 5-オキシキヌレナミンおよび 4,6-ジオキシキノリンの生成を触媒するとの報告がなされている。このことから、5-オキシキヌレナミン、4,6-ジオキシキノリンの尿中排泄が予測される。5-オキシキヌレナミンの尿中排泄に関しては、すでに牧野⁽³²⁾によって報告されていたが、4,6-ジオキシキノリンに関する報告はなかった。ところで、筆者ら⁽³⁵⁾はトリプトファン投与後のニワトリ尿中より 4,6-ジオキシキノリンの単離、同定に成功するとともに、関連化合物として 4,8-ジオキシキノリンをも単離、同定した。

牧野⁽³²⁾による報告から、4,6-ジオキシキノリンの生成は脱炭酸酵素とモノアミン酸化酵素の2つの酵素によって触媒されるものと考えられる。そこで、筆者ら⁽³⁶⁾は 5-オキシキヌレナミンおよび 4,6-ジオキシキノリンの生成経路を検討中、ラット小腸ホモジネートが図 6 (反応 3) に示すように、



の生成を触媒することを明らかにするとともに、5-オキシキヌレニンの脱炭酸酵素がラット小腸のミトコンドリア

画分 (700×g, 15 分～5,000×g, 20 分, 0.25 M 蔗糖画分) に局在し、5-オキシキヌレナミンから 4,6-ジオキシキノリンの生成を触媒するモノアミン酸化酵素も、同一の細胞画分に局在することを明らかにした。この脱炭酸酵素はキヌレニン、3-オキシキヌレニン、トリプトファンおよび 5-オキシトリプトファンに作用せず、5-オキシキヌレニンに特異的に作用する。

また、本酵素はラットの肝、腎、心に比して小腸において活性が高く、いずれの臓器においてもミトコンドリア画分に局在していた。また、5-オキシキヌレナミンは上記のように 5-オキシキヌレニンの脱炭酸によって生成されるが、このほかに 5-オキシトリプトファンの脱炭酸によって生ずる 5-オキシトリプタミン (セロトニン) のピロール核開裂によっても生成されうるかもしれない。すなわち、セロトニンがピロール核の開裂によって 5-オキシフォルミルキヌレナミンに変化し、ついでフォルミラーゼの作用により 5-オキシキヌレナミンに代謝される経路であるが、いまだに明らかにされていない。しかし、もしこの経路が存在するならば、生体内のセロトニン濃度に影響を与え、この経路の生理的意義は大となろう。

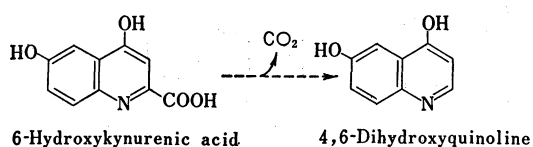


図7 6-オキシキノレン酸から4,6-ジオキシキノリンの生成経路

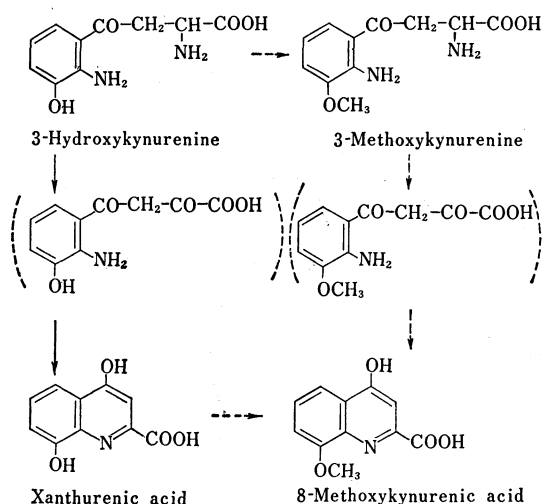


図8 8-メトキシキノレン酸の生成経路

一方、4,6-ジオキシキノリンの生成経路として、5-オキシキノレナミンの酸化経路のほか、図7のごとく、6-オキシキノレン酸の酵素的脱炭酸も推測されるが、否定的な報告⁽³⁷⁾がある。

さらに、Priceら⁽³⁸⁾によりヒト尿中に強い青色の螢光を有するキサンツレン酸-8-メチルエーテル(8-メトキシキノレン酸)が存在し、この物質が抗糖尿病惹起作用や膀胱癌の発源性を有することが報告されていることから、類似物質である上記3種のキノリン化合物の生理的意義についての研究課題が残されている。なお、キサンツレン酸-8-メチルエーテルの生成経路は現在不明であるが、図8のような2つの経路のいずれかにより生成されるのであろう。したがって、この方面の研究も興味深い。

6. 2-アミノアセトフェノンとその関連物質の生成

ヒトの正常尿中に少量の2-アミノ-3-オキシアセトフェノン-O-サルフェートが排泄され、白血病、貧血患者尿中に多量排泄されることが、すでに1955年 Dalglishによって報告されている^(39,40)。最近、筆者ら⁽⁴¹⁻⁴³⁾はトリプトファン投与後のニワトリ尿に、2-アミノアセト

フェノン、2-アミノ-3-オキシアセトフェノンおよび2-アミノ-5-オキシアセトフェノンが存在することを見だし、またラット尿では、2-アミノ-3-オキシアセトフェノンおよびそのO-サルフェートが排泄されることを明らかにした。これらの2-アミノアセトフェノン関連物質のうち、2-アミノ-3-オキシアセトフェノンは3-オキシキノレニン、3-オキシアントラニール酸と同様に、マウスの膀胱癌を誘発させることがBoylandらによって報告されている⁽⁴⁴⁾。したがって、これらの物質の生成経路およびその生理作用を解明することは意義あることと思われる。生成経路としては、筆者らは図9のような経路を考えている。すなわち、2-アミノ-5-オキシアセトフェノンの場合は、5-オキシキノレニンが前述のミトコンドリアに存在する脱炭酸酵素によって5-オキシキノレナミンに変化し、ついで同じくミトコンドリアに存在するモノアミン酸化酵素により酸化を受け、2-アミノ-5-オキシベンゾイルアセトアルデヒドに代謝され、これが一部閉環せずに、アルデヒドデヒドロゲナーゼにより2-アミノ-5-オキシベンゾイル酢酸に変化し、ついで脱炭酸を受けて生成されるものと考えている。さらに、2-アミノアセトフェノンおよび2-アミノ-3-オキシアセトフェノンも、それぞれキノレニンおよび3-オキシキノレニンから同様な反応機構によって生成されるのかもしれない。しかし、最近、筆者らによりラット肝ミクロゾームが2-アミノアセトフェノンから2-アミノ-3-オキシアセトフェノンの生成を触媒することが明らかにされた(未発表)ことから、図9のような経路を予想している。

上記のように、動物尿中に存在する2-アミノアセトフェノン関連化合物のうち、2-アミノ-3-オキシアセトフェノンが発癌性を有するとなれば、この物質の量を調節する機構が存在する可能性があり、この方面の研究が期待されるゆえんである。

7. 3-オキシアントラニール酸の分解とピコリン酸およびキノリン酸の形成

3-オキシアントラニール酸は以下に述べるような経路で完全に炭酸ガスと水に酸化されることが、早石、西塚ら^(45,46)により明らかにされた。すなわち、3-オキシアントラニール酸のベンゼン核が哺乳動物の肝、腎に存在する3-オキシアントラニール酸オキシゲナーゼにより分解され、構造上不安定な α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒドに変化し、さらにピコリン酸カルボキシラーゼの作用により、 α -アミノムコン酸- ϵ -セミアルデヒドが生成される。前者からはキノリン酸⁽⁴⁷⁾

図9 2-アミノアセトフェノン、2-アミノ-3-オキシアセトフェノンおよび2-アミノ-5-オキシアセトフェノンの生成経路

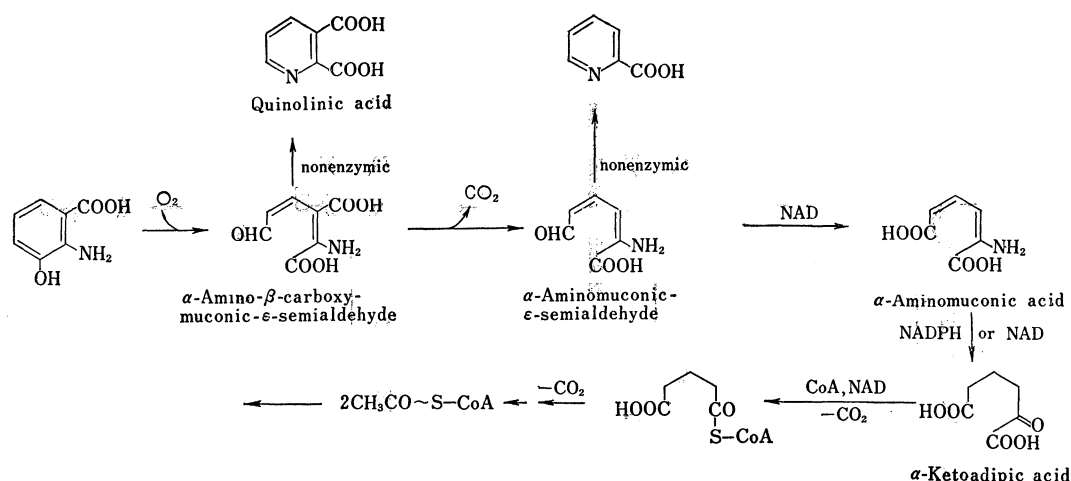


図-10 3-オキシアントラニール酸の分解経路

が、後者からはピコリン酸⁽⁴⁸⁾がそれぞれ非酵素的に生成される。ついで、 α -アミノムコン酸- ϵ -セミアルデヒドは α -アミノムコン酸- ϵ -セミアルデヒド・デヒドロゲナーゼにより α -アミノムコン酸になり、さらに NADPH あるいは NADH の存在下に哺乳動物肝の可溶画分に存在する酵素により還元および脱アミノを受け、 α -ケトアジピン酸に代謝される。このケト酸は、さらにミトコンドリアに存在する酵素によって代謝されてゆく。まず、 α -ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼにより酸化脱炭酸を受けグルタリル CoA になり、さらにグルタコンイル CoA を経てクロトニル CoA に変化する。この物質は脂肪酸の β -酸化と同じ機構でアセチル CoA に変化し、完全に炭酸ガスと水に酸化される。以上の経路を図 10 に示した。

8. NAD の形成

トリプトファンから NAD の生成も早石、西塚ら^(49,50)によりみごとに解明された。上述したように、3-オキシアントラニール酸は酵素添加酵素によりベンゼン環が開裂し、ついで非酵素的閉環が起こり、キノリン酸が生成される。つぎに、この物質がキノリントランスフォスフォリボシラーゼより 5-フォスフォリボシル-1-ピコリン酸と反応し、ニコチン酸リボスクレオチドが生成され、ついでこれが ATP の存在下でデアミド NAD に変化し、最後に ATP の存在下で NAD に変化する。

一方、ニコチン酸と 5-フォスフォリボシル-1-ピコリン酸からのニコチン酸リボスクレオチドの生成が Preiss と Handler⁽⁵¹⁾ により報告され、この反応は ATP を必要とすることが明らかにされた。これに対して、上述の

キノリントランスフォスフォリボシラーゼは ATP を必要としない。

中村ら⁽⁵²⁾は、上記のニコチン酸からニコチン酸モノヌクレオチド (NAMN) の合成を触媒する酵素と、NAMN からニコチン酸までの分解を司る酵素とをラット肝から高度に精製したところ、ATP の処理により前者が後者に転換しうることが示唆した。このように、ATP によ

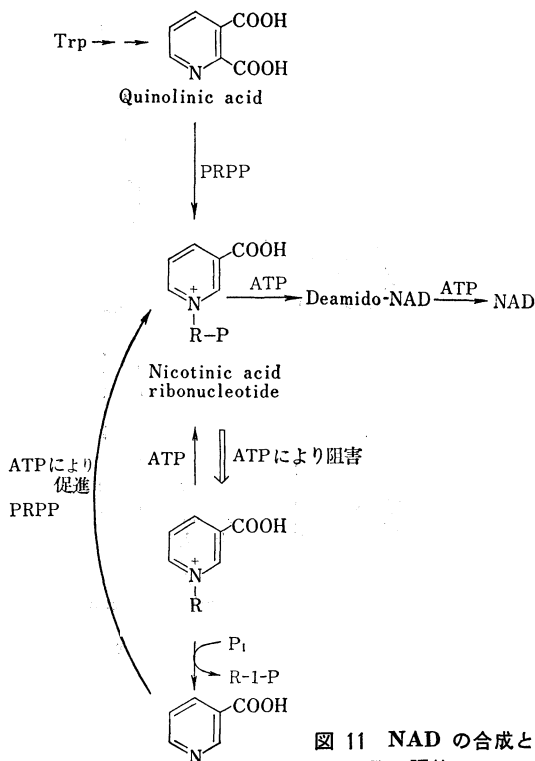


図 11 NAD の合成とその調節

り酵素の質の転換が起こり、NAD の合成が調節されるという機構は興味深い (図 11)。

9. シンナバリニン酸の形成

トリプトファンの代謝中間産物である 3-オキシアントラニール酸は、ピコリン酸、キノリン酸、NAD への変化および完全分解のほかに、シンナバリニン酸への経路が知られている。この物質は、1958 年に Gripenberg ら⁽⁵³⁾により、ある種の菌類 *Polystictus sanguineus* にその存在が認められた。これより先に、Viollier と Schüllmann (1950)⁽⁵⁴⁾ はラット肝ホモジネートにより、3-オキシアントラニール酸から未知の赤色物質が生成されることを報告している。Subba Rao ら⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾はこの物質がシンナバリニン酸 (2-アミノフェノキサジン-3-オン-1,8-ジカルボン酸) であることを明らかにし、この反応を触媒する酵素 (シンナバリニン酸シンターゼ) をラット肝から約 66 倍に精製した。本酵素は 2 モルの 3-オキシアントラニール酸から 3 モルの酸素原子を消費し、1 モルのシンナバリニン酸を生成する。また、本酵素はラット肝の核画分に局在しており、 Ag^+ 、 Mg^{++} 、 MnO_4^{++} 、 Fe^{++} 、 Cu^{++} などの重金属イオンにより阻害され、 Mn^{++} により活性化される。他方、Morgan ら^(58,59)は変温動物の肝ホモジネートにより、3-オキシアントラニール酸からシンナバリニン酸の生成を報告し、この酵素を 45 倍まで精製したところ、本酵素はラット肝の酵素と性質をやや異にしていることを認めた。本酵素は最近、筆者ら⁽⁶⁰⁾によってラット肝から 184 倍に精製されており、また各種動物の各臓器に広く分布することも認められた。

次に、上記のシンナバリニン酸の生合成機構について説明してみよう。これは現在、Subba Rao ら⁽⁵⁷⁾や Morgan ら⁽⁵⁹⁾により、図 12 のように 2 つの経路が考えられている。すなわち、1 つは 3-オキシアントラニール酸が酸化されてオルトキノニイミン (II) になり、これが 3-オキシアントラニール酸と縮合する経路であり、いま 1 つはオルトキノニイミンが 2 分子縮合する経路である。その後、図 12 に示すような経路でシンナバリニン酸 (VII) が形成されるものと考えられている。筆者ら⁽⁶¹⁾は、このフェノキサジン化合物がトリプトファンによる肝酵素誘導機構に重要な役割を演ずることを提唱した。また、このシンナバリニン酸の前駆体である 3-オキシアントラニール酸のベレットをマウスの膀胱に埋没すると癌原性を発揮することが、Bryan⁽⁶²⁾ や Allen ら⁽⁶³⁾により報告されている。したがって、トリプトファンの異常代謝により 3-オキシアントラニール酸が大量に蓄

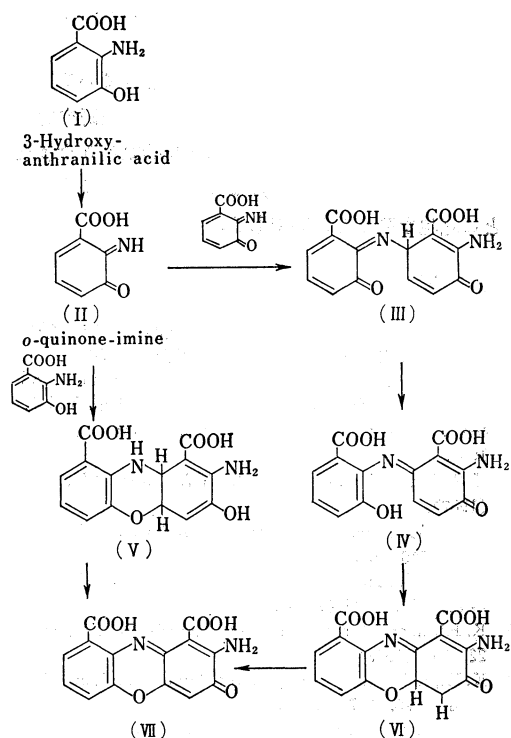


図 12 シンナバリニン酸の生成機構

積し、シンナバリニン酸への変換が起こり、膀胱癌発生に重大な影響を及ぼす可能性も推論され、現在この方面の研究が進められている。

以上、トリプトファン代謝の最近の知見について述べてきたが、今日までのトリプトファン代謝に関する研究業績はぼう大であり、その全ぼうが明らかにされようとしている。しかしながら、重要な未知の代謝経路の解明、代謝産物の生理的意義の解析、さらに比較生化学的研究などに関する課題が多く残されているように思われる。

最近、トリプトファン代謝と糖質の関連性や酵素誘導機構などの面から、トリプトファン代謝が注目され、盛んに研究が進められており、さらに新しい知見が蓄積されつつある。また、アセトフェノン関連物質 (2-アミノアセトフェノン、2-アミノ-3-オキシアセトフェノン、2-アミノ-5-オキシアセトフェノン)、キノリン化合物 (キサンツレン酸-8-メチルエーテル、4-オキシキノリン、4,6-ジオキシキノリン、4,8-ジオキシキノリン)、さらに生体アミンであるセロトニン、キヌレナミン、3-オキシキヌレナミン、トリプタミン、5-オキシキヌレナミンなどの生理的意義の解析、またトリプトファン代謝の動

物、植物、微生物間の比較生化学的研究なども、今後の重要な研究課題であろう。

誌面の都合上、一般の総説などで記述されている内容ではできるだけ省略し、主に筆者らが進めてきた研究を中心として解説したために、あまりに独断的になりすぎたきらいがあり、その点はご了承願うとともに、読者のご批判とご叱咤を願うしだいである。

文 献

- 1) 市原硬, 坂本幸哉, 稻守寛治, 千畑一郎編: アミノ酸シリーズ第3集 (トリプトファン), 南江堂 (1960).
- 2) K. Ichihara, T. Suzuki, M. Suda, Y. Yamamura and O. Hayaishi (Eds.): Tryptophan metabolism, Vol 1, Sekai Hoken Tsushinsha, Ltd., Osaka, Japan, 1964.
- 3) Y. S. Cho and H. C. Pitot: *J. Biol. Chem.*, **242**, 1192 (1967).
- 4) R. T. Schimke, E. W. Sweeney and C. M. Berlin: *ibid.*, **240**, 322 (1965).
- 5) R. T. Schimke, E. W. Sweeney and C. M. Berlin: *ibid.*, **240**, 4605 (1965).
- 6) K. Higuchi, S. Kuno and O. Hayaishi: *Fed. Proc.*, **22**, 243 (1963).
- 7) K. Higuchi and O. Hayaishi: *Arch. Biochem. Biophys.*, **120**, 397 (1967).
- 8) S. Yamamoto and O. Hayaishi: *J. Biol. Chem.*, **242**, 5260 (1967).
- 9) Y. Saito and O. Hayaishi: *J. Biol. Chem.*, **229**, 921 (1957).
- 10) H. Okamoto and O. Hayaishi: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **29**, 394 (1967).
- 11) H. Okamoto and O. Hayaishi: *Arch. Biochem. Biophys.*, **131**, 603 (1969).
- 12) R. Kido, T. Noguchi and Y. Matsumura: *Biochim. Biophys. Acta*, **141**, 270 (1967).
- 13) R. Kido, T. Noguchi, H. Kaseda, M. Kawamoto and Y. Matsumura: *Arch. Biochem. Biophys.*, **125**, 1030 (1968).
- 14) W. E. Knox: *Biochem. J.*, **53**, 379 (1953).
- 15) Y. Kotake and Y. Shirai: *Z. Physiol. Chem.*, **293**, 106 (1953).
- 16) 柏俣重夫: 生化学, **36**, 317 (1964).
- 17) R. Kido, T. Tsuji and Y. Matsumura: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **13**, 430 (1963).
- 18) K. Ichihara: *J. Vitamin.*, **1**, 55 (1954).
- 19) T. Noguchi, R. Kido and Y. Matsumura: *Wakayama Med. Repts.*, **13**, 149 (1969).
- 20) S. Lepkovsky and E. Nielsen: *J. Biol. Chem. Soc.*, **144**, 135 (1942).
- 21) N. Ogasawara, Y. Hagino and Y. Kotake: *J. Biochem.*, **52**, 162 (1962).
- 22) J. K. Roy and J. M. Price: *J. Biol. Chem.*, **233**, 150 (1959).
- 23) R. Kido, T. Noguchi, T. Sakurane and Y. Matsumura: *Wakayama Med. Repts.*, **10**, 5 (1965).
- 24) R. Kido, T. Noguchi, M. Kawamoto and Y. Matsumura: *ibid.*, **10**, 17 (1966).
- 25) R. Kido, T. Noguchi, M. Kawamoto and Y. Matsumura: *ibid.*, **11**, 53 (1966).
- 26) P. K. Macnicol: *Biochem. J.*, **107**, 473 (1968).
- 27) H. Takahashi: *J. Biochem.*, **63**, 789 (1968).
- 28) A. Butenandt, P. Karlson and W. Zillig: *Z. Physiol. Chem.*, **288**, 125 (1951).
- 29) A. Butenandt and U. Rennel: *Z. Naturforsch.*, **8(b)**, 454 (1953).
- 30) 佐藤清夫, 伊藤剛: 生化学, **26**, 647 (1955).
- 31) K. Inagami: *J. Sericult. Sci. Japan*, **24**, 295 (1955).
- 32) K. Makino: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **5**, 481 (1961).
- 33) Y. Murakami and K. Makino: *J. Biochem.*, **61**, 20 (1968).
- 34) H. Takahashi and S. Takara: *ibid.*, **64**, 7 (1968).
- 35) R. Kido, T. Noguchi, T. Tsuji and Y. Matsumura: *Biochem. Biophys. Acta*, **136**, 131 (1967).
- 36) T. Noguchi, H. Kaseda, R. Kido and Y. Matsumura: *J. Biochem.*, **67**, 113 (1970).
- 37) 牧野堅: 生化学, **26**, 617 (1955).
- 38) J. M. Price and L. W. Dodge: *J. Biol. Chem.*, **223**, 699 (1956).
- 39) C. E. Dalgliesh: *Biochem. J.*, **61**, 328 (1955).
- 40) C. E. Dalgliesh: *ibid.*, **61**, 334 (1955).
- 41) T. Noguchi, H. Kaseda, R. Kido and Y. Matsumura: *J. Biochem.*, **68**, 245 (1970).
- 42) H. Kaseda, T. Noguchi, R. Kido and Y. Matsumura: *Experimentia*, in press (1970).
- 43) 城戸亮, 野口知雄, 紹田博紀, 松村勇一: 医化学シンポジウム, **8**, 65 (1968).
- 44) E. Boyland and G. Watson: *Nature*, **117**, 837 (1956).
- 45) Y. Nishizuka, A. Ichiyama, R. K. Gholson and O. Hayaishi: *J. Biol. Chem.*, **240**, 733 (1965).
- 46) A. Ichiyama, S. Nakamura, H. Kawai, T. Honjo, Y. Nishizuka, O. Hayaishi and S. Senoh: *J. Biol. Chem.*, **240**, 740 (1965).
- 47) L. M. Henderson and H. M. Hirsch: *ibid.*, **181**, 667 (1959).
- 48) A. H. Mehler: *ibid.*, **218**, 241 (1956).
- 49) Y. Nishizuka and O. Hayaishi: *ibid.*, **238**, 2043 (1963).
- 50) A. J. Andreoli, Y. Nishizuka and O. Hayaishi: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **12**, 92 (1963).
- 51) J. Preiss and P. Handler: *J. Biol. Chem.*, **233**, 488 (1958).
- 52) S. Nakamura, Y. Nishizuka and O. Hayaishi: *ibid.*, **239**, pc 2717 (1964).
- 53) J. Gripenberg: *Acta Chem. Scand.*, **12**, 603 (1958).
- 54) G. Viollier and H. Schüllman: *Helv. Chim. Acta*, **33**, 776 (1950).
- 55) P. V. Subba Rao, N. S. Jegannathan and C. S. Vaidyanathan: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **16**, 145 (1964).
- 56) P. V. Subba Rao, N. S. Jegannathan and C. S. Vaidyanathan: *Biochem. J.*, **95**, 628 (1965).
- 57) P. V. Subba Rao and C. S. Vaidyanathan: *ibid.*, **99**, 317 (1966).
- 58) L. R. Morgan Jr. and D. M. Weimorts: *Biochim. Biophys. Acta*, **82**, 645 (1964).
- 59) L. R. Morgan Jr. and D. M. Weimorts and C. C. Aubelt: *ibid.*, **100**, 392 (1965).
- 60) M. Nishino, R. Kido and Y. Matsumura: *Wakayama Med. Repts.*, **13**, 155 (1969).
- 61) 西野美穂, 城戸亮, 松村勇一: 生化学, **41**, 99 (1969).
- 62) G. T. Bryan, R. R. Brown and J. M. Price: *Cancer Res.*, **24**, 596 (1964).
- 63) M. J. Allen, E. Boyland, C. E. Dukes, E. S. Horning and J. G. Watson: *Brit. J. Cancer*, **11**, 212 (1957).