

学 位 論 文 題 名

タマネギに含まれる溶血性物質の単離と
そのイヌ赤血球酸化作用に関する研究

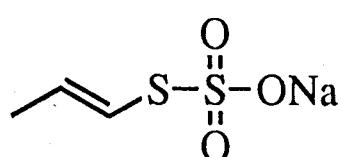
学位論文内容の要旨

タマネギ (*Allium cepa*) を大量に摂取することによって、ハインツ小体形成を伴う溶血性貧血が発生することは、イヌをはじめ各種動物において報告されており、獣医臨床分野ではタマネギ中毒 (onion poisoning) として知られている。しかし、タマネギ中毒の原因物質はいまだ明らかにされていない。本研究では、タマネギ中毒の原因解明を目的として、タマネギに含まれる赤血球酸化性物質を単離するとともに、さらにその酸化障害機序について検討した結果、以下の成績を得た。

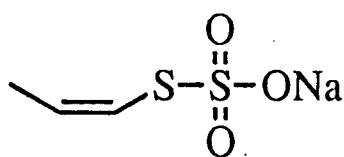
1. 赤血球還元型グルタチオン (GSH) 濃度が正常値の 5 ～ 7 倍に著増しているイヌ (HK 型イヌ) および正常イヌに、加熱処理したタマネギを経口投与したところ、HK 型イヌは正常イヌよりも高度の貧血を呈した。また、赤血球酸化障害の指標となるメトヘモグロビン (MetHb) 濃度およびハインツ小体形成率についても、正常イヌより高値を示した。したがって、加熱処理したタマネギ成分中には、GSH と反応してその赤血球酸化障害活性を発現あるいは増強する化合物が含まれていることが推測された。

2. 熱処理したタマネギ成分中から、赤血球酸化障害活性を有する化合物を各種クロマトグラフィーおよび溶媒を用いて検索した。その結果、新たな赤血球酸化性物質として、これまで報告されていない 3 種の含硫化合物、sodium *trans*-1-propenylthiosulfate (1)、sodium *cis*-1-propenylthiosulfate (2) および sodium *n*-propylthiosulfate (3) を精製して、その化学構造を決定した。加熱処理したタマネギ成分中にはこれらの化合物以外に、強い赤血球

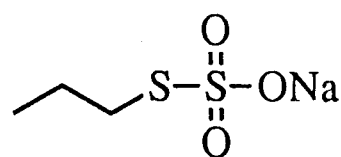
酸化障害活性を有する物質は見当らなかった。したがって、熱処理したタマネギ成分の赤血球酸化性物質の主体は化合物1、2および3と考えられた。



化合物 1



化合物 2



化合物 3

3. 上記3種のthiosulfate (1 - 3)の内、化合物3をsodium thiosulfateおよびpropane chlorideから、触媒としてtrimethylbenzylammonium chlorideを用いて合成した。この合成化合物3は、HPLCでの保持時間と各種スペクトルデータにおいて、天然物と完全に一致した。合成化合物3を*in vitro*でイヌ赤血球に作用させたところ、正常イヌ赤血球に比較して、HK型イヌ赤血球を高度に酸化した。すなわち、イヌ赤血球を合成化合物3とともにインキュベートすると、GSH濃度が著しく低下するとともにMetHb濃度が上昇し、さらにハインツ小体が形成された。MetHb産生量およびハインツ小体形成率とも、正常イヌ赤血球よりもHK型イヌ赤血球において著しく高かった。この成績は、化合物3が赤血球内でGSHと反応し、赤血球酸化障害作用を有する化合物が生成されたことを示唆している。このことは、HK型イヌが正常イヌよりもタマネギ中毒に高い感受性を示した一因と考えられた。

以上の成績から、化合物1、2および3がイヌのタマネギ中毒の原因物質であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 前 出 吉 光
副 査 教 授 藤 田 正 一
副 査 助教授 吉 原 照 彦
副 査 助教授 桑 原 幹 典

学 位 論 文 題 名

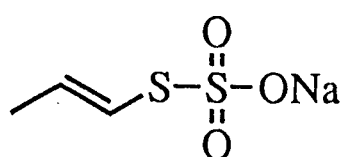
タマネギに含まれる溶血性物質の単離と そのイヌ赤血球酸化作用に関する研究

タマネギ (*Allium cepa*) を大量に摂取することによって発生するタマネギ中毒は、各種動物において報告されているが、その原因物質はいまだ明らかにされていない。申請者はタマネギ中の赤血球酸化性物質を単離するとともに、さらにその酸化障害機序について検討した。

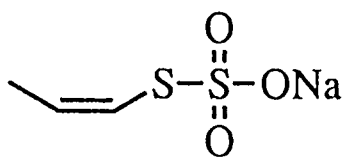
1. 赤血球還元型グルタチオン (GSH) 濃度が正常値の 5 ～ 7 倍に著増しているイヌ (HK 型イヌ) および正常イヌに、加熱処理したタマネギを経口投与したところ、HK 型イヌは正常イヌよりも高度の貧血を呈した。また、赤血球酸化障害の指標となるメトヘモグロビン (MetHb) 濃度およびハインツ小体形成率についても、正常イヌよりも高値を示した。

2. 加熱処理したタマネギ成分中から、赤血球を酸化する化合物を各種クロマトグラフィーにより検索した。その結果、新たな赤血球酸化性物質として、これまで報告されていない 3 種の含硫化合物、

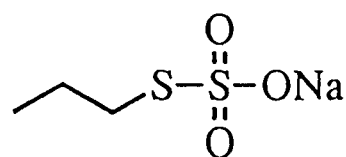
sodium *trans*-1-propenylthiosulfate (1) 、 sodium *cis*-1-propenylthiosulfate (2) および sodium *n*-propylthiosulfate (3) を精製して、その化学構造を決定した。



化合物 1



化合物 2



化合物 3

3. 上記 3 種の thiosulfate (1 - 3) のうち、化合物 3 を化学的に合成した。合成化合物 3 を試験管内でイヌ赤血球に作用させたところ、GSH 濃度が著しく低下するとともに MetHb 濃度が上昇し、さらにハインツ小体が形成された。MetHb 産生量およびハインツ小体形成率は、正常イヌ赤血球よりも HK 型イヌ赤血球において著しく高かった。この成績は、化合物 3 が赤血球内で GSH と反応することにより、赤血球を酸化したことを示唆している。以上の成績から、化合物 1、2 および 3 がイヌのタマネギ中毒の原因物質であると考えられた。

以上のように、申請者はこれまで不明であったタマネギ中毒の原因物質として、3 種の含硫化合物をタマネギから精製して、その化学構造を決定することに成功した。さらに、化学的に合成したそのうちの 1 種をイヌ赤血球に作用させることによって、その赤血球酸化障害機序を明らかにした。この成果は、タマネギ中毒の原因物質をはじめて解明したものであり、臨床獣医学に大きく貢献する。よって審査員一同は、大和修氏が博士（獣医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。