

韓國人 尿의 β -aminoisobutyric acid 排泄에 關한 研究

Studies on Urine BAIB Excretion of Normal Koreans

서울대학교 醫科大學 小兒科學教室

<指導 崔 漢 雄 教授>

서울대학교 醫科大學 生化學教室

<指導 李 基 寧 教授>

李 丙 玠

目 次

I. 緒 論

II. 實 驗

實驗材料 및 實驗方法

β -aminoisobutyric acid(BAIB)의 定量法

III. 實驗結果 및 考察

IV. 結 論

V. 文 獻

英文抄錄

I. 緒 論

Dent¹⁾ 1948年頃 人尿의 아미노酸을 濾紙 Chromatography 法으로 檢出 調査한 結果 未知의 한 아미노酸을 發見하여 "T" spot 라 命名하였다. 이 未知의 아미노酸은 1951년에 Crumpler²⁾ 및 Fink³⁾等에 依하여 獨自的으로 人尿에서 分離되어 이것이 β -aminoisobutyric acid(BAIB)임이 밝혀졌다.

또 Crumpler 等은²⁾ 英國人에 있어 約 5.0% 程度가 BAIB의 尿高排泄者임을 報告하였으며 또 Fink³⁾는 癌患者에서 尿中 BAIB 排泄量이 크게 增加함을 보았다. BAIB는 尿의 正常成分이 되지만 그 排泄量은 다른 아미노酸과는 달라서 個體에 따라 變動이 크며 그 排泄量은 同一個體에 있어서는 健康時에는 거의 一定하다고 한다.⁴⁾

Fink 等은³⁾ BAIB의 化學構造로 보아 그 前驅物質이 thymine 일 것임을 豫測하고 DNA를 원 硯에 投與하여 尿中の BAIB 排泄量이 增加되었으나 RNA 投與로는 BAIB 排泄量이 增加되지 않았음을 보았다.

또 Fink 等은⁵⁾ 各種 Pyrimidine 化合物을 原 硯에 投與하여 尿의 BAIB 排泄量을 測定한 結果 thymine 과

dihydrothymine 만이 尿의 BAIB 排泄量을 增加시킴을 밝혔다. thymine에서 BAIB까지 分解되는 過程이 各種 動物의 肝에서 生起됨이 各種動物의 肝-Slice를 使用한 實驗에서 證明되었다.⁶⁾

이와 같이 尿의 BAIB는 thymine 따라서 DNA에서 由來됨을 알 수 있다.

Thymine에서 여러 代謝過程을 밟아서 生成되는 β -aminoisobutyric acid(BAIB)는 1961年 Armstrong 等⁷⁾에 依하여 D(-)-BAIB임이 證明되었으며 BAIB의 尿 排泄量은 年齡·性·食餌 및 環境의 影響을 거의 받지 않는 것으로 알려져 있다.^{8, 9, 10, 11, 12)}

Sutton¹³⁾은 尿 BAIB의 高排泄者 및 低排泄者를 對象으로 하여 一週間 肉食을 禁止한 實驗에 있어서도 兩者間의 BAIB 排泄量에는 別 差異를 보지 못하였다고 했다.

또 柿本¹⁴⁾에 依하면 在美 日本人 一世와 二世 및 本土 日本人 사이에 尿의 BAIB 排泄量에 있어서는 別로 有意한 差異를 보지 못하였다고 한다.

Harris¹⁰⁾는 처음으로 尿 BAIB 排泄에 關한 遺傳學的 研究를 企圖하여 英國人 345名에 對한 調査結果 9.6%가 β -aminoisobutyric aciduria(BAIB 尿症) 即 高排泄者임을 報告하고 BAIB 排泄이 遺傳的인 影響을 크게 받고 있음을 示唆하였다.

BAIB 排泄이 遺傳으로 支配되는 事實은 一卵性 雙生 兒를 對象으로 한 研究 및 家系의 調査研究에서도 明白히 證明되었다.

BAIB 尿는 正常形質의 한 代表로 볼 수 있으며^{10, 13)} ¹⁵⁾, 또 이 化學物質은 thymine 代謝產物로서 DNA의 代謝研究의 한 示標가 될 수 있다는 點에서 興味를 끌고 있다.

尿 BAIB의 高排泄者는 Harris¹⁰⁾에 의하여 처음에 劣性遺傳子의 homozygote 라고 推測하고 있었으나 그 後 많은 數의 sample에 對하여 改良된 比較의 精確한 BAIB 定量法 및 細密한 分類法 등으로서 BAIB의 尿排泄은 一雙의 對立 遺傳子에 依하여 支配를 받고 있음이 어느 程度 밝혀졌다.¹⁵⁾

β -aminoisobutyric aciduria 라고 볼 수 있는 BAIB의 高排泄者는 先天的 代謝異常으로 보는 것이 妥當하다. 卽 이 아미노酸 代謝에 關與되는 여러 효소중 어떤 한 효소의 合成을 支配하고 있는 cistron의 先天的 缺陷에 基因한 것으로 推測하는 것이 適切할 것 같다. BAIB 尿와 같은 劣性遺傳性 代謝異常은 現在까지 알려진 代謝異常中에서도 그 頻도가 第一 높은 것이다.

尿 BAIB에 關한 廣範圍한 遺傳學的 研究에 依하여 BAIB의 高排泄者의 頻도가 人種에 따라 크게 다르다는 것이 證明되었다. 特히 東洋人에 있어서는 이와같은 代謝異常이 1/3以上에 達하고 있음은 遺傳生化學的 또는 人類學的으로 크게 興味를 끄는 바이다.

BAIB의 高排泄者의 頻도를 보면 東洋人, 아메리칸 인디안이 가장 높고 歐美人이 第一 낮으며 黑人은 그 中間쯤 된다.^{16) 17) 11) 12) 13) 18) 19)} 東洋人으로서 日本人, 中國人(在美 2世를 包含) 泰國人, 아메리칸 인디안과 에스키모 人種까지 尿-B AIB 排泄에 關한 研究가 많이 되어 있으나 우리 韓國人에 關한 研究 報告는 전혀 없는 形便임으로 著者는 thymine의 代謝物質인 BAIB의 尿排泄을 廣範圍한 韓國人을 對象으로 하여 이 對物物質의 人類學的 및 遺傳生化學的 研究를 企圖하여 그 結果를 여기 發表하는 바이다.

II. 實 驗

實驗資料 및 實驗方法

健康한 韓國人 342名에 對하여 男(173名) 女(169名) 別로 各 年齡層에서 尿를 採取하여 試料로 삼았으며 尿는 24時間尿를 擇하지 않고 可及의 早朝에 約 20ml 程度 採取하여 直時 定量하였으며 定量까지 1~2日 經過할 때는 곧 冷凍을 시켜 놓았다. creatinine의 1日 排泄量은 筋肉量에 比例하여 健康人에서는 個人에 따라 거의 一定(1-1.5g)하므로 尿中 BAIB 濃度は creatinine 濃度比로서 表示하였다.

被檢人에 對해서는 血緣關係는 考慮하지 않고 可能한 限 많은 sample을 얻도록 注力하였다.

었다. 한편 BAIB 尿排泄量의 日差變動을 살펴보기 위하여 BAIB 排泄量이 比較的 적은 低排泄者, 排泄量이 많은 高排泄者 또는 中間程度의 排泄者 等의 3名을 擇하여 同一人에 對하여 各各 7日間 每日 尿를 採取하여 BAIB 排泄量을 測定하였다.

β -aminoisobutyric acid(BAIB) 定量法

尿의 creatinine 量은 alkaline picrate 方法으로 測定하였으며 尿 BAIB 分析은 柿本等法¹⁾으로 다음과 같이 施行하였다. creatinine 量 1mg을 含有하는 量의 尿를 Amberite IR-120(H⁺型) column(0.9×3cm)을 通過시킨다음 resin 層을 10ml의 蒸溜水로 洗滌한 後 resin에 吸着된 BAIB를 6ml의 2M-pyridine으로 溶出하고 그 溶出液은 30°C 水浴中에서 減壓으로 濃縮·乾燥시켰다. 乾燥殘渣를 0.1ml의 蒸溜水로 溶解시킨 다음 10 μ l의 aliquot를 濾紙에 塗沫하여 濾紙電氣泳動에 걸었다.

濾紙로서는 Whatman 3MM을 使用하고 그 size는 20×40cm로서 濾紙 1枚에 2個의 試料와 10 μ g의 BAIB 標準液과 함께 micro-pipette를 使用하여 duplicate로 塗沫한 後 pyridine: acetic acid: water(1:10:89)를 buffer로 使用하여 3,000V의 voltage gradient로 高壓電氣泳動(CAMAG high voltage electrophoresis system)을 시켰다. 濾紙를 乾燥시킨 다음 acetone-CH₃COOH(8:2)의 0.2% ninhydrin 溶液속에서 浸漬한 後 건

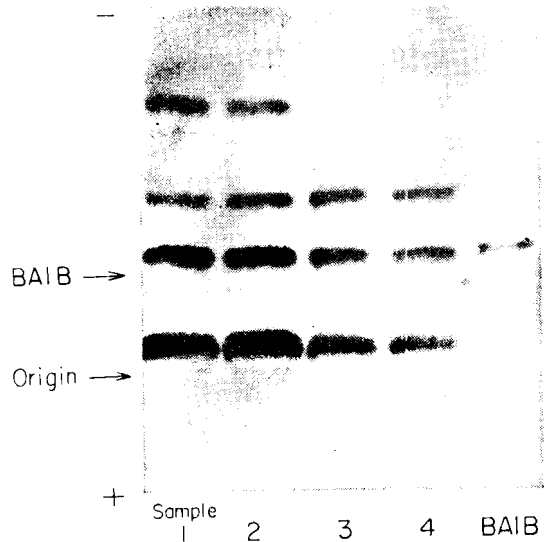


Fig. 1. High voltage electropherogram of urine BAIB

저서 10分間 100°C로 乾燥시켜서 發色하게 하였다.

BAIB에 該當하는 band를 오려 4ml의 50% ethanol로 溶出시켜 Spectronic 20 spectro photometer를 使用하여 波長 570 μ 에서 吸光度를 測定하였다. 이 band에는 BAIB以外的 ninhydrine 陽性物質은 包含되어 있지 않다.

또 BAIB band의 隣接部位(ninhydrine 着色이 없는)를 같은 面積으로 오려 同一한 條件으로 溶出하여 blank 値를 삼았다.

標準用으로서는 Sigma Co.의 DL- β -aminoisobutyric acid 結晶을 使用하고 結晶水를 精確히 計算에 넣어 標準液을 만들어 4°C에서 保管하고 3日 以上된 것은 廢棄하였다.

III. 實驗結果 및 考察

3名의 健康한 成人에 對하여 계속 7日동안 random 한 時間에 每日 1回 尿를 採取하여 BAIB 量을 測定한 結果 第1表에서 보는 바와같이 creatinine mg當 BAIB 量은 個人差에 比하여 各 個人의 日差變動은 僅少하고 BAIB 尿排泄量은 個人에 따라 거의 一定하여 BAIB 濃度를 尿 creatinine 量과의 比率로 表示하면 採取時間에 拘限받지 않고 sampling 하여도 無關係를 알 수 있다.

Table 1. Daily fluctuation of urine BAIB concentration

Sample No.	BAIB μ g/mg creatinine						
	1st Day	2nd Day	3rd Day	4th Day	5th Day	6th Day	7th Day
1	34	40	32	35	38	30	36
2	59	65	50	60	62	48	55
3	102	101	98	85	100	93	98

文獻上으로도 BAIB의 尿排泄은 食餌 및 環境 等の 影響을 받지 않는 것으로 報告되어 있다. (8, 9, 10, 11, 12)

正常 韓國人 男女 342名에 對한 BAIB 尿排泄量의 分析値를 보면 第2-1表에 要約한 바와 같이 個體間에 큰 差異가 있어 BAIB 量이 最低值 1 μ g/mg Creatinine(以下 Creatinine base 를 생략하고 BAIB 量만으로 表示함)에서 最高 187 μ g까지의 큰 差異가 있으며 또 第2, 3圖에서 보는 바와같이 그 濃度分布를 보면 正常分布曲線과는 性質이 전혀 다르다.

尿의 BAIB 排泄量이 30 μ g 以上이 되는 것을 BAIB 排泄者로 規定하면 表 2-2에서 보는바와 같이 韓國人에 있어 男子 36.4%, 女子 32.0%, 男女를 合하면 平均値

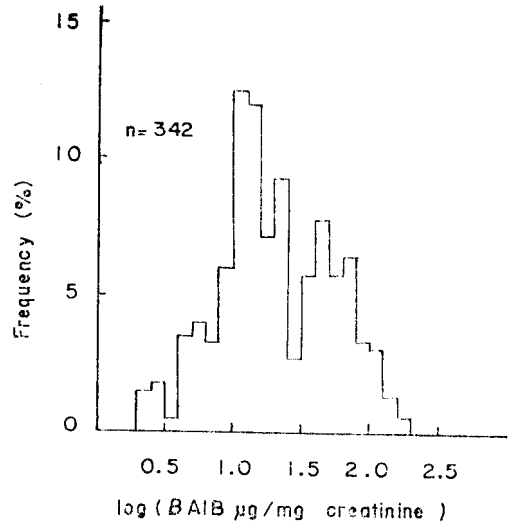


Fig. 2. Distribution of urine BAIB content of normal Koreans

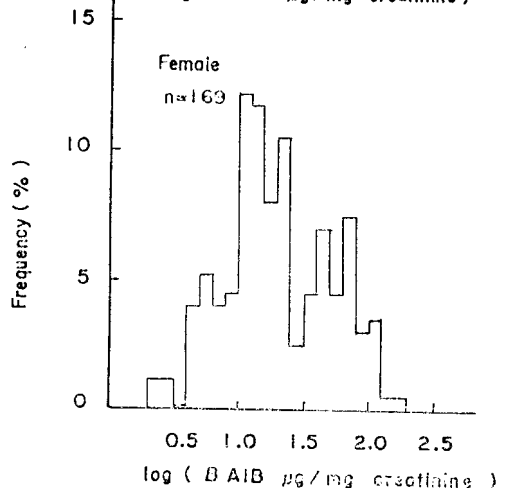
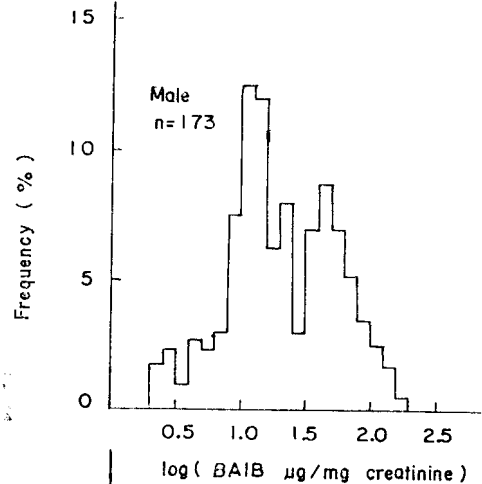


Fig. 3. Distribution of urine BAIB content of male and female Koreans

Table 2-1.

Distribution of urine BAIB concentration of normal Koreans

M a l e											
Sample No.	Age	BAIB μ g /mg creatinine	Sample No.	Age	BAIB μ g /mg creatinine	Sample No.	Age	BAIB μ g /mg creatinine	Sample No.	Age	BAIB μ g /mg creatinine
1	0.5	9	44	13	20	87	29	2	130	50	16
2	0.5	116	45	13	72	88	29	21	131	50	5
3	1	10	46	13	8	89	30	62	132	51	86
4	1	102	47	13	38	90	31	3	133	52	4
5	1	110	48	14	2	91	31	12	134	52	42
6	1.5	14	49	14	12	92	32	13	135	53	41
7	2	148	50	14	52	93	32	69	136	53	47
8	2	9	51	14	5	94	33	11	137	54	8
9	2	62	52	15	14	95	33	10	138	54	32
10	3	13	53	16	53	96	30	52	139	54	2
11	3	13	54	17	15	97	34	7	140	56	19
12	4	48	55	17	153	98	35	15	141	56	9
13	4	35	56	17	10	99	35	20	142	58	8
14	4	23	57	18	20	100	35	36	143	58	7
15	5	18	58	18	176	101	35	74	144	60	5
16	6	36	59	19	1	102	36	12	145	60	14
17	6	45	60	19	13	103	37	45	146	60	13
18	6	65	61	20	15	104	37	30	147	60	36
19	6	6	62	20	2	105	38	15	148	56	84
20	7	15	63	21	36	106	38	13	149	58	16
21	7	8	64	21	20	107	38	75	150	62	17
22	8	8	65	21	10	108	39	12	151	65	8
23	8	17	66	21	40	109	39	3	152	65	22
24	8	4	67	21	32	110	39	18	153	65	6
25	8	30	68	22	21	111	40	52	154	67	151
26	9	25	69	23	40	112	40	36	155	67	84
27	9	10	70	23	25	113	41	72	156	68	10
28	9	96	71	24	24	114	42	50	157	69	13
29	9	20	72	24	13	115	42	40	158	69	17
30	9	16	73	24	11	116	43	122	159	70	8
31	9	67	74	25	53	117	43	11	160	70	56
32	10	12	75	25	12	118	44	45	161	70	7
33	10	50	76	25	51	119	45	12	162	70	10
34	10	58	77	25	18	120	45	63	163	71	13
35	10	10	78	27	28	121	46	51	164	71	82
36	10	5	79	27	16	122	47	3	165	72	7
37	11	70	80	27	37	123	47	10	166	73	6
38	11	34	81	27	26	124	47	24	167	74	93
39	11	20	82	27	47	125	48	12	168	74	20
40	11	14	83	27	5	126	48	12	169	74	14
41	12	25	84	27	10	127	48	47	170	77	8
42	12	8	85	28	9	128	49	65	171	77	7
43	13	35	86	29	6	129	49	5	172	78	10
									173	82	10

Female

Sample No.	Age	BAIB μg /mg creatinine	Sample No.	Age	BAIB μg /mg creatinine	Sample No.	Age	BAIB μg /mg creatinine	Sample No.	Age	BAIB μg /mg creatinine
1	0.4	101	43	20	50	85	32	2	127	51	23
2	1	129	44	20	14	86	32	21	128	52	20
3	1	12	45	20	65	87	32	8	129	52	11
4	1	122	46	20	12	88	30	21	130	52	3
5	2	23	47	21	39	89	33	15	131	53	60
6	2	44	48	21	13	90	33	13	132	53	27
7	2	73	49	21	17	91	34	11	133	55	17
8	3	57	50	21	16	92	34	6	134	56	73
9	3	28	51	21	45	93	34	11	135	57	92
10	4	10	52	21	7	94	35	16	136	57	23
11	4	4	53	21	18	95	35	6	137	57	11
12	4	56	54	21	20	96	36	7	138	58	37
13	5	75	55	21	10	97	36	43	139	59	2
14	6	17	56	21	5	98	38	8	140	60	19
15	6	62	57	22	12	99	38	11	141	61	16
16	7	80	58	22	6	100	38	10	142	61	6
17	8	67	59	22	10	101	38	84	143	63	187
18	9	110	60	22	64	102	38	44	144	64	10
19	9	42	61	22	12	103	39	59	145	64	15
20	9	70	62	22	16	104	41	4	146	65	13
21	9	10	63	22	13	105	42	72	147	65	80
22	9	11	64	22	46	106	43	20	148	65	10
23	10	38	65	22	8	107	43	24	149	66	7
24	10	20	66	22	9	108	44	24	150	67	15
25	10	6	67	22	42	109	44	44	151	68	10
26	11	5	68	22	35	110	44	78	152	68	6
27	12	95	69	22	8	111	45	45	153	69	12
28	12	6	70	23	20	112	45	40	154	69	5
29	12	10	71	23	50	113	45	53	155	69	85
30	13	20	72	23	24	114	46	18	156	69	18
31	14	13	73	23	32	115	45	10	157	70	21
32	14	14	74	24	32	116	45	6	158	70	47
33	14	8	75	24	74	117	46	11	159	71	33
34	16	7	76	24	7	118	47	11	160	71	14
35	17	70	77	26	6	119	47	16	161	72	9
36	17	10	78	29	4	120	48	3	162	72	2
37	18	10	79	29	83	121	48	14	163	72	12
38	18	13	80	29	10	122	49	11	164	73	109
39	18	10	81	26	8	123	50	14	165	74	38
40	18	7	82	28	7	124	50	4	166	74	53
41	19	16	83	31	13	125	50	29	167	80	17
42	19	68	84	31	18	126	50	100	168	83	24
									169	88	71

Table 2-2. Distribution of urine BAIB concentration of normal Koreans.

	Male			Female			Total		
	No. of Study Cases	No. of excretors	Freq- uency (%)	No. of Study Cases	No. of excre- tors	Freq- uency (%)	No. of Study Cases	No. of excre- tors	Freq- uency (%)
Frequency of urine BAIB excretors(30 μ g \uparrow)	173	63	36.4	169	54	32.0	342	117	34.2
Frequency of urine BAIB high excretors(50 μ g \uparrow)	173	37	21.4	169	35	20.7	342	72	21.1
Frequency of high excretors (under 10yrs old)	36	10	27.7	25	12	48	61	22	36.1
Frequency of high excretors (over 60yrs. old)	28	5	17.8	30	6	20	58	11	18.9

Table 3. Frequency(%) of urine BAIB excretors (BAIB excretor denotes the subject above 30 μ g BAIB/mg creatinine)

Race	Subjecc	Frequency of Excretor	References
Japanese	41	41.5	15
"	21	43	17
"	1,373	35.8	20
Chinese	33	45	15
Thailanese	13	46	15
Americans(White)	400	0	7
"	218	10.2	6
"	71	3	15
"	255	9.8	12
"	148	11.5	13
Negro	25	20	15
"	38	15	18
"	285	31.6	18
India Apache	110	59.2	18
Alaska Indian	25	56.0	9
Eskimo	120	23.3	9
Mashal Micronesian	188	86.0	19

本人, 中國人, 泰國人 등은 40% 이상을 나타내고 특히 인디안 Apache, 알라스카 인디안 등에 있어서는 50%를 능가하고 있다. 東洋人の BAIB 排泄量이 白人보다 훨씬 높다는事實은 韓國 에 있어서도 當然히 符合되는 것이다.

Blumen 및 Gartler²⁰⁾ 및 柿本¹⁵⁾ 등은 BAIB 排泄量이 50 μ g 以上되는 경우를 高排泄者 그 以下의 경우는 低排泄者로 부르기를 提唱한 바 있다. 本實驗에 있어 韓國人 男女 342名에 對한 分析值를 보면 表 2-2에서 보는바와 같이 50 μ g 以上の BAIB 高排泄者가 21.1%를 차지하고 있다.

한편 柿本¹⁵⁾의 日本內 各 地域別로 廣範圍하게 1,373名에 對한 調査報告를 보면 BAIB 高排泄者는 35.8%로 韓國人에 比하여 높으나 柿本의 實驗結果는 地域에 따라 相當한 差異를 보여 주고 있다. 谷口 等²¹⁾은 1968年에 New York의 白人男子 120名과 大阪의 日本男子 264名에 對하여 同時에 尿 BAIB 量을 定量한 結果 그 高排泄者의 頻度는 日本人이 32%, 白人이 4%라고 報告하였다. 또 Italy에서 Calchi-Novati 等²²⁾은 711名에 對하여 觀察한 結果 40名이 高排泄者임을 밝혔다. 또 Blumen 및 Gartler 等²⁰⁾은 New York 在住 白人 400名과 Marshal 群島의 Micronesia 人 188名의 尿 BAIB 排泄量을 調査하였는데 白人은 大部分이 低排泄者인데 反하여 Marshal 群島의 Micronesia 人에 있어서는 86%가 高排泄者임을 發表하였다. (第4圖)

韓國人 男女別로 BAIB 尿排泄量을 보면 男子 173名과 女子 169名에 있어 30 μ g 以上の BAIB 尿排泄者가 各各 36.4%와 32.0%가 된다. 또 50 μ g 以上の BAIB 高排泄者를 보면 男子가 21.4%이고 女子가 20.7%를 차지하고 있다. 따라서 著者が 調査한 限 韓國人 男子의 30 μ g 以上の BAIB 排泄者가 女子의 그것보다 높다. 그러나 Yanai 等⁹⁾에 依하면 女子值가 男子值보다 若干

가 34.2%로 被檢者 數의 1/3이 BAIB 排泄者에 該當하는 셈이다.

外國人の BAIB 排泄者의 頻度를 文獻에서 引用하여 綜合하여 보면 第3表와 같고 韓國人の BAIB 排泄者의 頻度를 外國人과 比較하면 歐美人보다는 훨씬 높지만 다른 東洋人에 比하면 若干 낮다. 즉 같은 東洋人인 日

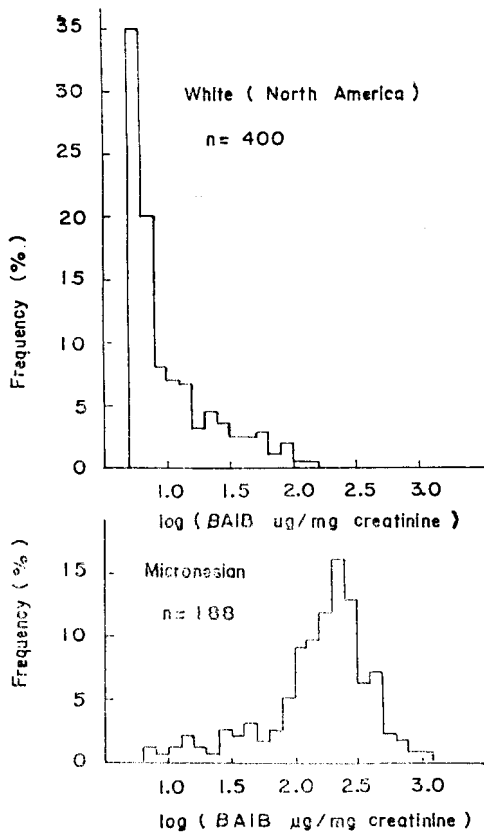


Fig. 4. Distribution of urine BAIB content of north American Whites and Micronesians

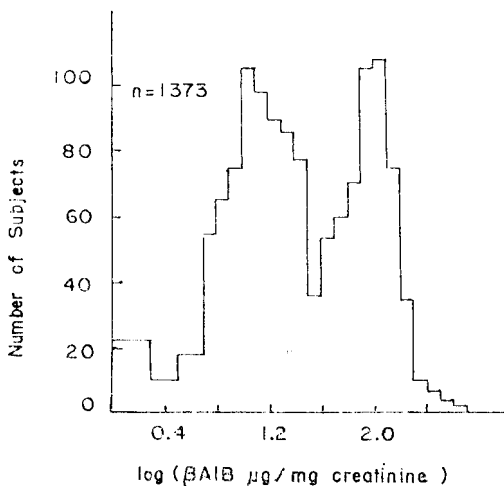


Fig. 5. Distribution of urine BAIB content of Japanese

높다고 報告하고 있으나 이것은 sampling 差異에 依한 것으로 볼 수 있다.

韓國人의 BAIB 尿排泄量의 分布를 보면 第2.3圖에서

보는 바와 같이 正常分布曲線이 아니고 大略 2峰性을 보여 주어 BAIB 濃度는 Polygene 이 아닌 1雙의 對立遺傳子로 決定 됨을 짐작할 수 있다. 柿本¹⁵⁾가 日本人 1,373名에 對한 尿中 BAIB 의 濃度分布圖를 作成하였는데 이것도 確實히 2峰性을 가진 것이었다. (第5圖)

著者가 調査한 韓國人 BAIB 尿排泄에 있어 高 및 低排泄者의 區分點은 大略 $\log(\mu\text{g BAIB}/\text{mg creatinine}) = \log 31.6 = 1.5$ 로 볼 수 있다. (第2圖)

BAIB 尿排泄量이 各 個人에 있어 一定하다고 하였으나 韓國人의 BAIB 排泄과 年令과의 關係를 調査한 結果는 다음과 같다. (第6圖)

10才 以下 男兒 36名과 同 女兒 25名에 對한 BAIB 高排泄者(50 μg 以上)의 頻度는 表 2-2에서와 같이 各

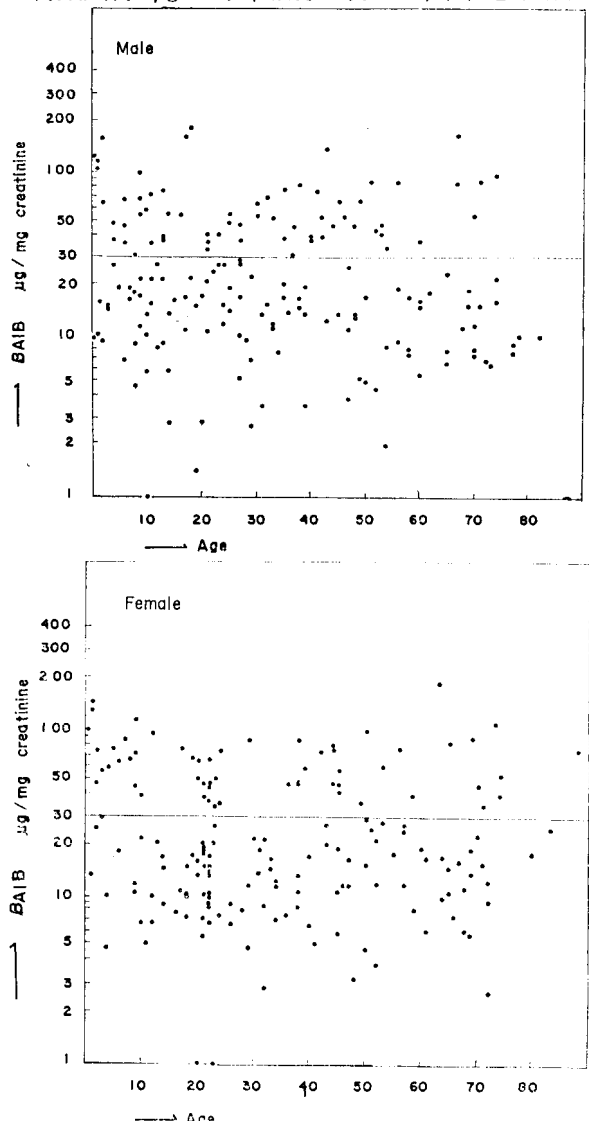


Fig. 6. Age variation of urine BAIB excretion.

27.7%와 48.0%로서 다른 年齡層에 比較하여 比較的 높다. 男女間의 이와 같은 差는 sample 數가 比較的 적고 被檢者 選擇 等に 基因되는 것으로 생각된다.

그러나 10才 以下의 幼年層에 BAIB 高排泄者가 比較的 많다는 報告等^{11, 12, 15}에는 符合된다. 또한 幼年層에 서는 다른 아미노酸의 排泄量도 높다.

60才 以上의 韓國人 男子 28名과 女子 30名에 對한 BAIB 高排泄者의 頻度는 各各 17.8%와 20.0%로서 男女 合하여 平均 18.9%를 차지하고 있어 幼年層에 比較하여 대단히 낮으나 그 原因에 對해서는 알 수 없으며 幼年層에 高排泄者가 많다는 것은 그만큼 thymine의 catabolic process가 크다는 것을 意味하는데 그 理由를 說明하기는 困難하다. 따라서 BAIB의 人類學의 研究 等に

서는 10才 以下의 幼年層을 除外하는 것이 妥當하다고 생각된다.

BAIB 尿排泄의 人類學의 研究 또는 遺傳生化學의 研究에 있어서는 첫째 많은 sample, 적어도 1,000名 以上은 必要할 것이며 sampling에 있어서는 家系 血緣과 地域關係 疾病의 有無 및 其他 等に 對하여 細心한 注意는 勿論 data의 統計 處理에도 慎重을 期하여야 한다.

Thymine에서 BAIB까지 分解되는 過程은 ¹⁴C-thymine을 使用한 in vitro 實驗에서 다음과 같은 代謝 經路를 밟는 것이 證明되었다.(第7圖)

그러나 thymine은 dihydrothymine으로 還元되어 BAIB까지 이르는 經路 以外에 一部는 酸化되어 Uracil-

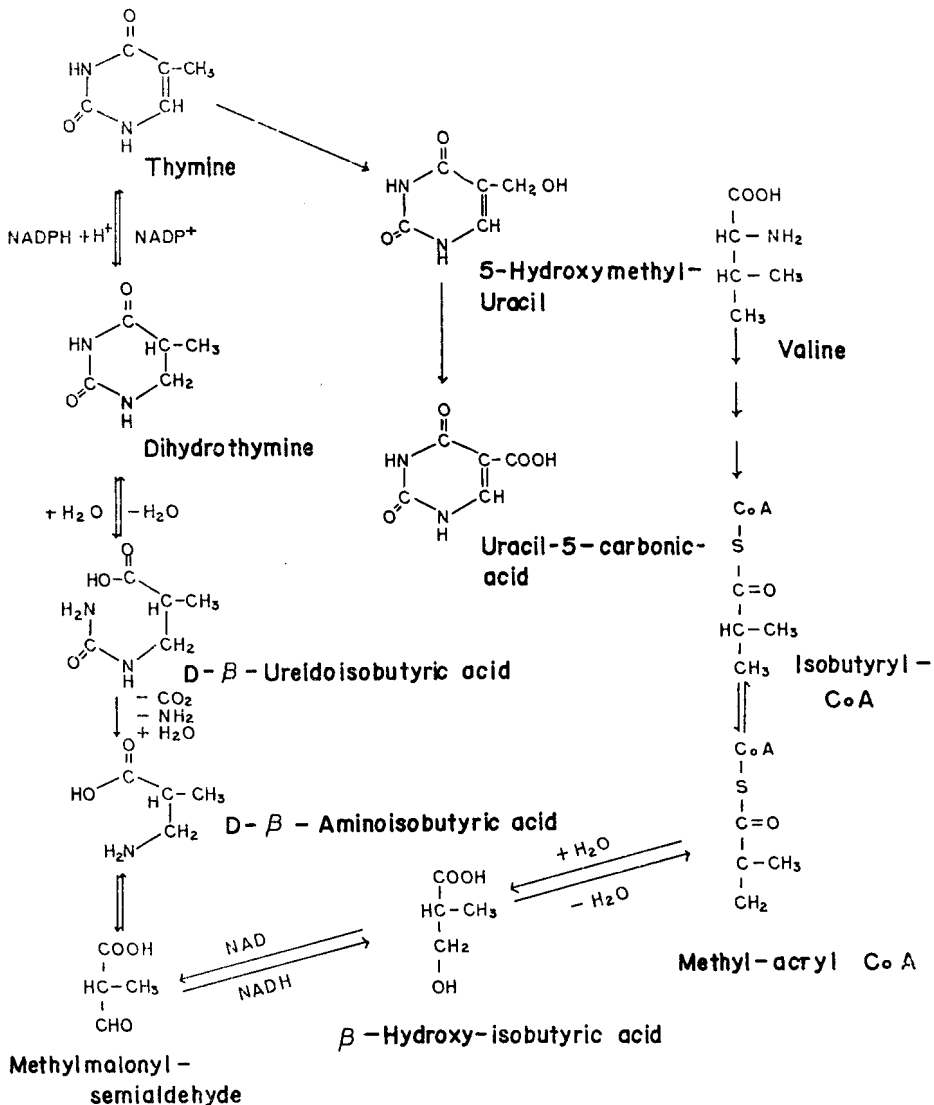


Fig. 7. Metabolic pathway of thymine

5-carbonic acid가 된 後에 分解되기도 한다.²³⁾ Thymine에서 BAIB까지 이르는 反應에 關與하는 여러 효소는 同時에 uracil에서 β -alanine에 이르는 反應도 觸媒한다.

Dihydrothymine $\rightleftharpoons\beta$ -ureidoisobutyric acid

이 反應은 효소 hydroxypyrimidine hydrolase로 觸媒되며 다음 β -ureidoisobutyric acid \rightarrow BAIB 反應은 非可逆的이며 加인산分解는 아니다.

한편 BAIB가 valine을 前驅物質로 하여 生合成이 되는 可能性도 報告되어 있다.²⁴⁾ 即 valine의 中間 代謝產物인 methylmalonic semialdehyde가 glutamin 酸과의 transamination으로 BAIB가 生成되는 것이 證明되었다. 그러나 여러 實驗結果로 보아 valine이 BAIB의 前驅物質이 될 可能性은 否定되었다.

사람에 있어 尿酸은 purine 體의 代謝終產物이지만 pyrimidine 體 代謝에서는 thymine은 BAIB로 또 cytosine과 uracil은 β -alanine이 되어 그대로 排泄되던지 또는 더 分解가 된다.

一般으로 細胞破壞를 同伴하는 疾病으로서 遺傳과 關係없이 尿 BAIB 排泄量이 增加되는 예가 있는데 이것은 DNA 破壞에 依한 BAIB 生成增加로 볼 수 있다. 即 癌·白血病·放射線照射 또는 外科 수술 등으로 尿中 BAIB 排泄量이 增加된다.

上述한 바와 같이 BAIB는 食餌 環境의 影響¹³⁾을 받지 않는 尿의 正常成分으로 그 天然型은 D(-)-BAIB임이 밝혀졌고 그 排泄量은 個人, 民族에 따라 큰 差異가 있으나 各個人에 있어서는 거의 一定하다.

Harris¹⁰⁾가 처음에 BAIB의 尿排泄은 遺傳的 影響을 받는 것이고 그 高排泄者는 劣性遺傳子의 homozygote 일 것이라고 報告한 바 있다. 이것은 後에 여러 쌍의 monozygotic twin의 BAIB의 尿排泄量이 同一한 것이 證明되어 BAIB 排泄이 어떤 遺傳子로 決定된다는 것이 確實視되고 더욱 1쌍의 對立 遺傳子에 依한 支配說이 有力하게 되었다.¹⁵⁾

BAIB 低排泄者는 heterozygote와 優性遺傳의 homozygote로 된 것이 明白히 되었으며 遺傳學的 分析으로 heterozygote는 homozygote보다 BAIB를 더 많이 排泄함이 證明되었다.(gene dose effect)

BAIB의 高排泄者는 BAIB의 代謝能의 缺損에 起因되며 또 BAIB의 排泄量은 1쌍의 allele로 支配되는 것을 想起할때 BAIB 代謝 經路는 하나 뿐이며 體內 D-BAIB 分解에 關與하는 主要 효소는 D-BAIB-pyruvic acid transaminase이고 이 효소는 肝組織에 있어 D-BAIB와 pyruvic acid의 transamination을 觸媒한다.

처음에는 D-BAIB는 다음과 같은 反應 即 BAIB + α -Ketoglutaric acid \rightleftharpoons methylmalonic semialdehyde + glutamic acid로 分解되는 것으로 생각하였으나²⁴⁾ 後에 精製한 효소를 使用하여 D-BAIB는 pyruvic acid와 的 transamination作用으로 alamine과 methylmalonic semialdehyde가 定量的으로 生成되고 또 이 反應을 觸媒하는 효소인 D-BAIB-pyruvate transaminase가 肝조직에 活性이 第一 強함이 證明되었다.¹⁵⁾

以上과 같이 D-BAIB는 肝조직內 효소인 D-BAIB-pyruvate transaminase에 依하여 分解가 始作되는데 BAIB 高排泄者는 이 효소 활성의 先天的 缺損으로 D-BAIB 分解能力이 없는 것으로 풀이 할 수 있다.

以上과 같이 BAIB aciduria는 劣性 遺傳性 代謝異常이라 할 수 있으며 metabolic anomaly中에서는 으뜸가는 存在로 볼 수 있다.

東洋人에서는 代謝異常이 1/3 以上이 된다는 事實은 人類學의 問題로도 注目될 뿐 아니라 上述한 효소를 支配하는 cistron의 defect가 natural selection 過程에서 어떤 意義를 지니고 있는지 興味있는 問題가 아닐수 없다.

Armstrong 등¹⁷⁾은 結晶 BAIB를 BAIB 高排泄者 및 非排泄者에 投與하여 尿中 回收量을 調査한 結果 排泄者에 있어서는 BAIB가 거의 定量的으로 尿中에서 回收되는 反面 非排泄者에서는 投與量의 약 1/3이 分解되는 것을 보았다. 이것으로 보아 BAIB 排泄者에는 BAIB 代謝가 遮斷되는 것을 알 수 있다.

IV. 結 論

正常 韓國人의 尿中 β -aminoisobutyric acid(BAIB)를 Whatman 3MM 濾紙를 利用한 高壓 電氣泳動法으로 分析하고 尿中 BAIB 濃度를 尿 creatinine 量과의 比로 表示하여 342名에 對하여 調査한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 正常人 3名에 對하여 連 7日 동안 隨時로 每日 1回 採尿하여 BAIB 排泄量을 測定한 結果 個人의 日差變動은 거의 一定하였다.

2) 正常 韓國人(男女 342名)에 있어서 BAIB의 尿濃度는 最低值 $1\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine(以下 mg creatinine을 省略함)에서 最高值 $187\mu\text{g}$ 에 이르기까지 變動이 크다.

BAIB 排泄量이 $30\mu\text{g}$ 以上인 것을 BAIB 排泄者로 規定지으면 男子 36.4%, 女子 32.0%, 男女 合하여 平均 34.2%가 BAIB 排泄者로 된다.

BAIB 排泄量이 $50\mu\text{g}$ 以上인 것을 高排泄者로 하면 總數 342名中 21.1%가 이에 相當한다. 男女別로 보면 男

자가 21.4%, 女子가 20.7%에서 各各 高排泄者로 볼 수 있다.

3) 韓國人 342名에 對한 BAIB 尿排泄量의 分布를 보면 正常分布曲線이 아니고 大略 2峰性을 나타내어서 BAIB 尿排泄은 1雙의 對立遺傳子로 決定됨을 짐작 할 수 있다. 또 韓國人 高排泄者와 低排泄者의 區分點은 大略 $\log(\mu\text{g BAIB}/\text{mg creatinine}) = \log 31.6 = 1.5$ 로 나타났다.

4) 10才 以下의 韓國人 男兒 36名과 同 女兒 25名에 對한 BAIB 高排泄者(50 μg 以上)의 頻度는 各各 27.7%와 48.0%로 다른 年令層보다 높다.

또 60才 以上の 韓國人 男女 58名에 對한 BAIB 高排泄者의 頻度を 보면 18.9%를 차지하여 幼少年層의 그것보다 대단히 낮다. 따라서 BAIB 排泄의 人類學의 研究에 있어서는 幼少年層과 老年層을 除外할 必要性이 있다.

5) 以上과 같이 韓國人은 BAIB 尿排泄者의 頻도가 歐美人보다 훨씬 높다. 그러나 다른 東洋人에 比해서 는 高排泄者의 頻도가 若干 낮다. 더 많은 數에 對하여 比較 檢討하여 이것이 事實이라면 人類學의 興味が 크다고 본다.

(本 論文을 爲하여 始終 指導와 校閱을 하여 주신 李基寧 教授님, 崔漢雄 教授님께 深甚한 感謝를 드리는 바입니다.)

ABSTRACT

Studies on Urine BAIB Excretion of Normal Koreans

Byung Youn Lee, M.D.

Dept. of Pediatrics, College of Medicine,
Seoul National University

<Director: Prof. Han Woong Choi, M.D.>

Dept. of Biochemistry, College of Medicine,
Seoul National University

<Director: Prof. Ki Young Lee, M.D.>

The urinary excretion of β -aminoisobutyric acid (BAIB) was surveyed on the Korean population including 173 males and 169 females.

The urine BAIB content was determined employing paper electrophoresis at the high voltage gradient.

The concentration of BAIB was expressed on the basis of creatinine amount. Following results were obtained.

(1) No appreciable daily fluctuation of BAIB excretion was observed for 3 normal individuals by the consecutive determination for 7 days.

(2) The urine BAIB amount of normal 342 Koreans varied widely ranging from 1 to 187 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine.

On the assumption of BAIB excretor for the concentration above 30 mg/g creatinine, BAIB excretors were shown to be 34.2% among the subjects examined, 36.4% for males and 32.0% for females.

Assuming high BAIB excretor for individuals above 50 μg excretion, high excretors among Korean peoples were 21.5%, including 21.4% for males and 20.7% for females.

(3) The results provided strong evidence for the bimodal distribution rather than normal one of BAIB concentration in urine among Korean population and this was the cases for both sexes in our investigation. Thus, this suggested that the BAIB excretion might be controlled by one pair of alleles. Although bimodality of the distribution of urine BAIB concentration was overlapped, the antimode of distribution is apparently 1.5(= $\log 31.6$) in our investigation.

(4) The average content of urine BAIB was much higher in the subjects under 10 years of age, comparing with that of other age groups. Thus, the elimination of subjects under 10 years should be recommended in such an anthropological study.

(5) The frequency of BAIB excretors in Korean people was proved to be much higher than that of Caucasians as other Orientals, but slightly less than that of other Oriental Peoples.

REFERENCES

- 1) Dent, C.E.: *Biochem. J.*, 43, 168, 1948.
- 2) Crumpler, H.R., Dent, C.E., Harris, H. and Westall, R.G.: *Nature*, 167, 307, 1951.
- 3) Fink, K., Henderson, R.B. and Fink, R.M.: *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 78, 135, 1951.
- 4) Yanai, J., Kakimoto, Y., Tsujio, T., and Sano, I.: *Am. J. Human Genetics*, 21, 115, 1969.
- 5) Fink, R.M., McGaughey, C., Cline, R.E. and Fink, K.: *J. Biol. Chem.*, 218, 1, 1956.
- 6) Fink, R.M., Fink, K. and Henderson, R.B.: *J. Biol. Chem.*, 201, 349, 1953.
- 7) Kakimoto, Y. and Armstrong, M.D.: *J. Biol.*

- Chem.*, 236, 3283, 1961.
- 8) Gartler, S.M., Firschein, I.L. and Kraus, B. S., : *Am. J. Human Genet.*, 9, 200, 1957.
 - 9) Gauchy, J. and Sutton, H.E. : *Am. J. Human Genet.*, 9, 76, 1957.
 - 10) Harris, H. : *Ann. Eugenics*, 18, 43, 1953.
 - 11) Berry, H.K. : *Am. J. Physiol. Anthropol.*, 11, 559, 1956.
 - 12) Gartler, S.M. : *Am. J. Human Genet.*, 8, 120, 1956.
 - 13) Sutton, H.E. : *The metabolic basis of inherited disease*(ed. Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B. and Fredrickson, D.S.) p.792, *Mcgraw-Hill, New York, 1960*,
 - 14) 柿本泰男 : 代謝, 2, 918, 1965.
 - 15) 柿本泰男 : 蛋白質, 核酸, 酸素 : 15, 184, 1970.
 - 16) Gartler, S.M. : *Arch. Biochem. Biophys.*, 80, 400, 1959.
 - 17) Armstrong, M.D., Yates, K., Kakimoto, Y., Taniguchi, K. and Kappe, T. : *J. Biol. Chem.*, 238., 1447, 1963.
 - 18) 寺尾壽夫 : 精神神經誌, 62, 2061, 1960.
 - 19) Gartler, S.M., Firschein, I.L. and Gidaspow, T. : *Acta Genet.*, 6, 435, 1957.
 - 20) Blumberg, B.S., Gartler, S.M. : *Nature*, 184, 1990, 1959.
 - 21) 赤澤重則, 谷口和覽, 柿本泰男, 佐野勇 : 生化學, 40, 472, 1968.
 - 22) Calchi-Novati, C., Ceppellini, R., Biancho, I., Silvestroni, E. and Harris, H. : *Ann. Eugenics*, 18, 335, 1954.
 - 23) Fink, K., Cilne, R.E., Henderson, R.B. and Fink, R.M. : *J. Biol. Chem.*, 221, 425, 1956.
 - 24) Kupiechi, F.P., Coon, M.J. : *J. Biol. Chem.*, 229. 743, 1957.