

Communications to the Editor

Recherche sur la substance toxique du riz jauni

Uraguchi¹⁾ a constaté, il y a vingtaine d'années, la toxicité du riz, infecté par la moisissure *Penicillium toxicarium* Miyake — une sorte de "riz jauni"— qui, administrée aux animaux à longue terme provoque l'anémie.

Hirata²⁾ a déterminé la formule moléculaire ($C_{27}H_{33}O_9$) de la substance toxique, extraite du "riz jauni," mais il nous fallait suspendre la recherche à cause du manque du riz pendant la guerre.

Après la guerre, Tsunoda³⁾ a découvert beaucoup du riz jauni dans du riz importé, et isolé les moisissures du riz, *P. islandicum* Sopp et *P. citrinum* Thom. Il a nourri des rats avec du riz, qui est inoculé de *P. islandicum*, et cultivé pendant 30 jours. Au bout de 30 jours, quelques nombres des rats sont morts, et il a découvert la cirrhose de foie aux rats qui avaient mangé ce riz cultivé.

Maintenant sous la direction de Dr. Uraguchi nous recherchons la substance qui provoque la cirrhose du foie au rat. Nous avons obtenu les cristaux de nouveau pigment du mycélium de *P. islandicum*, cultivé dans la bouillon de culture Czapek, et les cristaux d'une substance inconnue du bouillon de culture. Nous allons rapporter nos résultats.

(1) Le mycélium de *P. islandicum* est cultivé dans Czapek pendant 20 jours, à 33°, séché et moulu. Le produits qu'on extrait du mycélium pulvérisé par le moyen de l'ether de pétrole, consistent des pigments, islandicine, iridoskyrine, caténarine, et l'ergostérol. Cette fraction n'est pas toxique. Dans la fraction qu'on extrait du résidu par le moyen de benzène et de chloroforme, on trouve sept pigments par chromatographie.⁴⁾ Nous nous servons pour cet expériment du papier à filtre, Toyo Roshi Nr. 3, et la couche supérieur de la mélange d'acétone : éther de pétrol : l'eau (2:2:1).

Voici les pigments et leurs valeurs de Rf.

	Rf
Islandicine, iridoskyrine	0.97
Caténarine	0.95
Erythroskyrine (?)	{ 0.73 0.63
Pigment X	0.60
Skyrine	0.48
Rubroskyrine	0.34

À l'aide de la chromatographie liquide,⁵⁾ remplissage, $CaHPO_4$; solvant du développement, l'éther de pétrol, benzène, et chloroform; le nouveau cristal jaune est obtenu de la solution de benzène. Nous l'appelons pigment X, et la dérivé acétylée est le cristal hexaèdre jaune, Fp 182°.

Le pigment X chauffé avec la solution du hydrosulfite de soude, se change à islandicine et à un pigment inconnu. En traitant, de la même manière, avec l'acide sulfurique (50%), on obtient islandicine et iridoskyrine.

Soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie buccale, l'administration de la

- 1) K. Uraguchi : Nishin Igaku, **34**, 3(1947); **35**, 4(1949); **36**, 7(1949); **37**, 8(1950); **42**, 9, 12(1955).
- 2) Y. Hirata : J. Chem. Soc. Japan, **66**, 8(1947).
- 3) H. Tsunoda : J. Phyto-patho. Soc. Japan, **17**, 3(1947).
- 4) S. Shibata, et al. : This Bulletin, **3**, 286(1955); **1**, 302(1953).
- 5) B. H. Howard, H. Raistrick : Biochem. J. (London), **44**, 227(1949); **46**, 49(1950); **56**, 56(1954); **57**, 213(1954); H. Igarashi : J. Agr. Chem. Soc. Japan, **15**, 225(1939); S. Shibata, et al. : This Bulletin, **3**, 274, 278, 284(1955).

substance colorée qui contient plus de 7 pigments, extrait du mycélium, provoque la dégénération grasse⁶⁾ aux cellules hépatiques des souris.

Voici le tableau comparatif de la mortalité quand on injecte des pigments au souris par la voie sous-cutanée (3 mg./10 g. souris).

Pigment	Dose (mg./10 g.)	Mortalité ($\times /10$)
Islandicine, caténarine, iridoskyrine	3	1/10
Skyrine	"	0/10
Pigment X	"	8/10
Mélange des pigments	"	7/10

$$\text{MLD(pigment X)} = 1 \text{ mg./10 g., souris}$$

(2) À partir du bouillon de culture nous avons obtenu un autre cristal aiguillé et blanc. On évapore le bouillon de culture (10 l.) jusqu'à ce que cette volume diminue à $1/10$. On ajoute l'acétone à cette solution, et sépare des précipités. L'acétone ayant été évaporée les pigments qui ont été dissous dans l'eau sont extraits du résidu au moyen de l'acétate d'éthyl. Dans la suite on extrait de la solution aqueuse des substances qui sont solubles dans l'alcool butylique en abondance. On évapore la solution de l'alcool butylique jusqu'à 50 cc. et la lave trois fois avec la solution de tampon (pH 7. Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 , l'eau). Après avoir évaporé complètement l'alcool butylique et traité le résidu avec le mélange d'alcool méthyle et l'acétate d'éthyl, on obtient des cristaux (20~30 mg.) dans la solution. Ils sont les cristaux aiguillés et incolores, Fp. 255°.

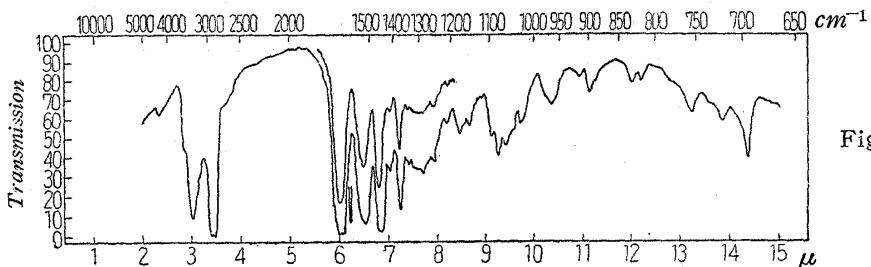


Fig. 1.

Nous en avons faits, jusqu'ici, les mesures de Spectre d'Infra-rouge (Fig. 1) et les analyses, et nous avons obtenu par chromatographie quelques sortes de acide aminé après avoir hydrolysé au moyen d'acide chlorohydrique, mais la structure chimique n'est pas encore assez éclairée. Anal. Trouvé : C, 50.8; H, 6.05; N, 11.9.

Quand on administre cette substance cristallisé aux souris 10 γ/10 g., ils meurent dans 3 ou 4 heures. Ce cristal qu'on administre au souris (10 γ/10 g) provoque la vasodilatation capillaire aux cellules hépatiques et la dégénération nécrotique aux cellules du foie.⁶⁾

Ce mémoire est les résultats de la recherche chimique de la toxicité du riz jauni infecté par *Penicillium islandicum* Sopp qui forme une partie de la recherche systématique des caractéristiques depuis quinzaine d'année sous la direction de Prof. Y. Kobayashi en collaboration des mycologiste, des chimistes, des pharmacologistes, des pathologiste, et des cliniciens.

Nous sommes heureux, enfin, de pouvoir inscrire à la fin de ce mémoire les noms de Prof. S. Shibata et Prof. K. Satake à qui nous remercions de leur amitié et de leur très utiles conseils.

*Laboratoire Pharmacologique,
la faculté medicin,
Université de Tokyo.
Hongo, Tokyo.*

Septembre 3, 1955.

Takashi Tatsuno	(辰野高司)
Michio Tsukioka	(月岡道雄)
Yutaka Sakai	(酒井 豊)
Yoshiko Suzuki	(鈴木欣子)
Yoshinori Asami	(浅見如範)

6) M. Saito : Saishin Igaku (Modern Medicine), 10, 760 (1955).