

血 壓 降 下 性 物 質 の 研 究 (續 報)

農 學 士 土 岐 正 雄

緒 言

著者は昭和8年本研究所講演會に於て エタノールアミン類の血壓降下性⁽¹⁾に就て報告するところありたり。

本報に於ては 酵母中の血壓降下性物質に就て論じ、其有效物質中の一部に就て報告せんとす。

血壓測定は特記するものゝ外家兎の耳殻動脈に於てする非視血的測定法たる倉矢氏法⁽²⁾を用ひたり。

血壓曲線は絶對値を以てせず各個體の正常血壓値に對する百分率を以てせり。即ち血壓の變化を端的に示すと共に 個體に依り其値を異にする正常血壓値を 常に念頭に置くの煩を避けんが事なり。

第 1 章 酵 母 中 に 於 ける 血 壓 降 下 性 物 質 の 存 在 に 就 て

1. 乾 燥 酵 母 の 血 壓 降 下 性

(a) 市 販 乾 燥 酵 母

ビタミン B 劑の原料としてビール會社より供給せらるる市販乾燥酵母を水と混じ、家兎に per kg. ca. 0.05 gr.—0.1 gr. を經口的に強制投與 (ネトラン氏カテーテルにて直接胃内に送入) し、血壓の變化を追跡するに其結果は甚だ曖昧にして、多くは殆ど無影響なるも少數の例に於ては或は僅かに降下し、或は僅かに上昇す。第一圖 A に其一例を示す。

(b) 有 機 溶 劑 抽 出 乾 燥 酵 母

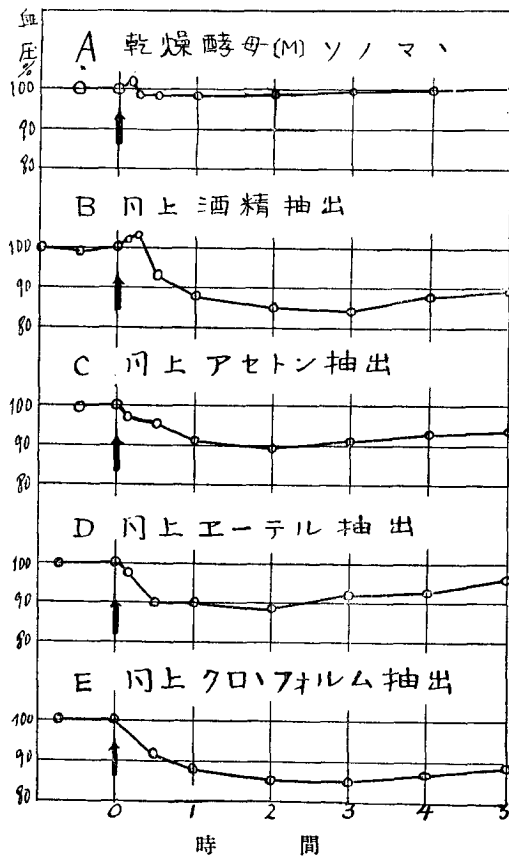
市販乾燥酵母をソックスレーを用ひ、酒精、アセトン、エーテル、クロロフォルム等

(1) 化學研究所講演集、第四輯、p. 60—68.

(2) 倉矢：—京大醫學部紀要、Vol. 6, No. 3.

の有機溶剤を以て 連続 48 時間抽出し、完全に可溶分を除き減壓の下にて溶剤を驅逐したるものを同様に家兎に與ふればいづれも著明なる血壓降下を示すこと 第一圖 B, C, D, E. に示す如し。

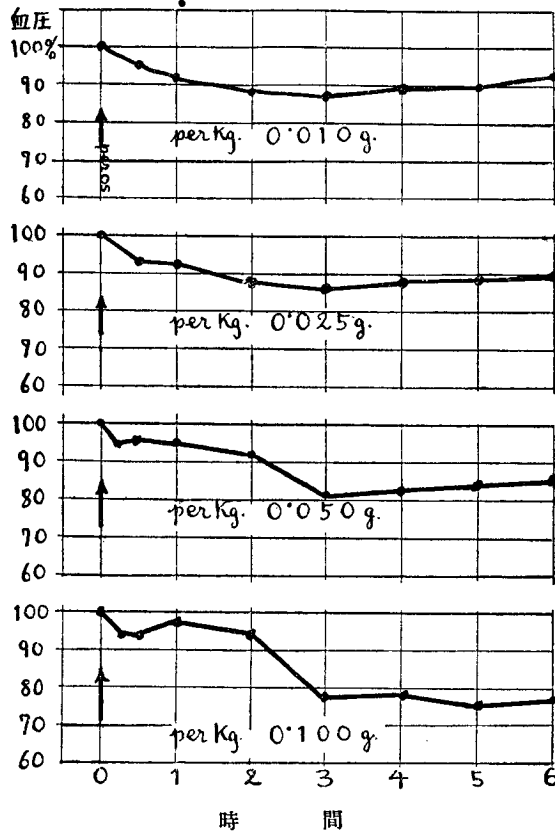
第 一 圖
乾燥酵母 及び 其有機溶剤抽出殘渣の
家兎の血壓に及ぼす影響
per kg. 0.05 gr. 經口投與



この乾燥酵母酒精抽出殘渣の血壓降下性の強度は原料の出所により多少の差あり。
第二圖は多數例中最強力なりしものに就き、其投與量を變化せしめたる場合なり。
即ち有效量は可成廣範圍に亙つて存在するを示す。
又このものを連續長期に亙つて投與すれば、其の影響は數日にして平衡状態に達し、

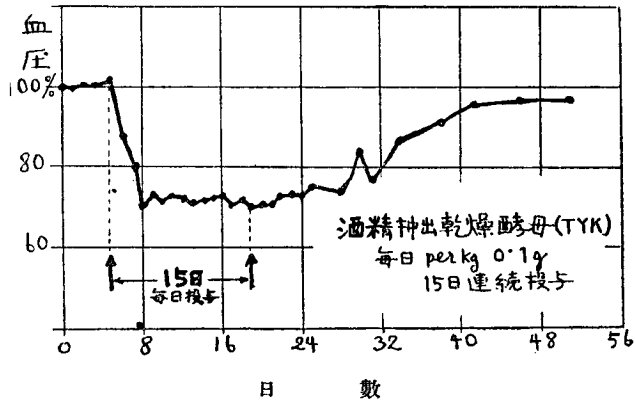
第 二 圖

酒精抽出乾燥酵母投與量と家兎の血壓



第 三 圖

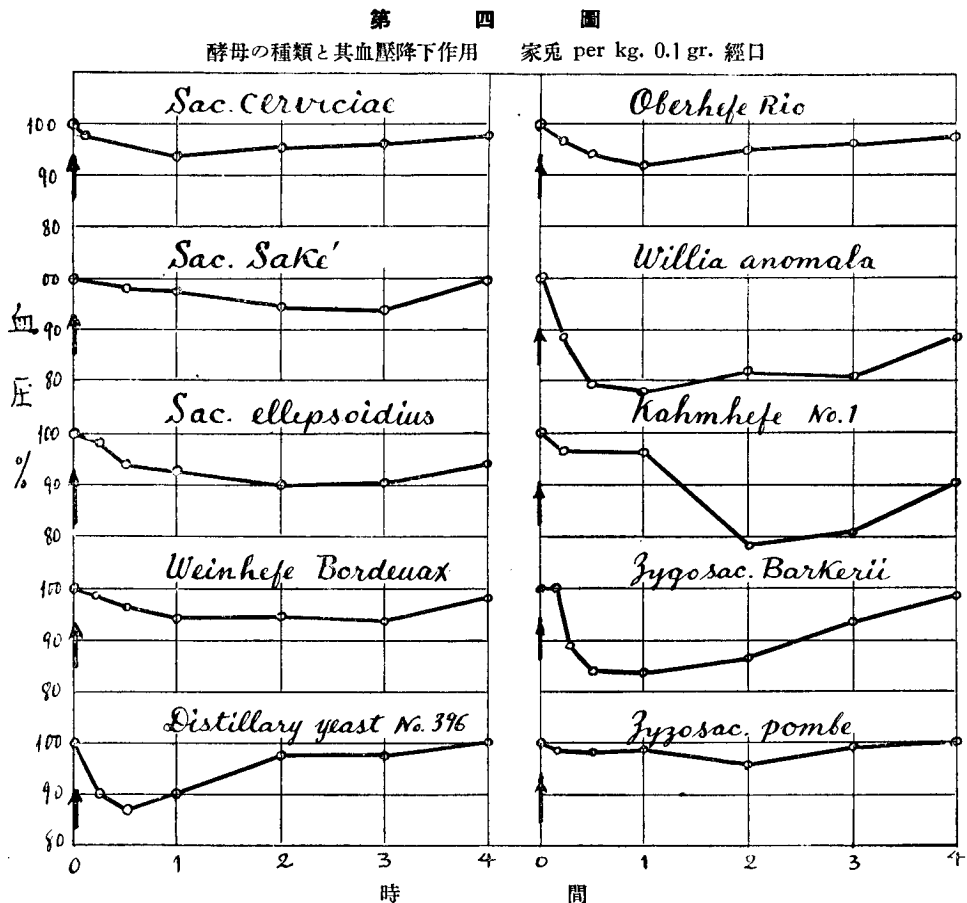
酒精抽出乾燥酵母連續經口投與による家兎の血壓の變化



無制限に血圧降下するものに非ず、投與中止後も相當長期に亙つて後作用持続する状態を第三圖に示す。この期間中動物の一般健康状態 及び 體重に悪影響を認めざりき。

2. 酵母の種類と血壓降下作用

比較的獲易き酵母類中代表的なるもの 10 種を撰び Hayduck 液に少許のオリザニンを加へたる培養共にて 25°C. に於て 充分繁殖せしめ洗滌壓搾し、自家消化を避くる爲硝子板上に薄く擴げ硫酸真空乾燥器中に急速に乾燥せしめ、これを 94% 酒精にて 48 時間抽出せる残渣を家兎に per kg. 0.1 gr. 與へたる結果を第四圖に示す。

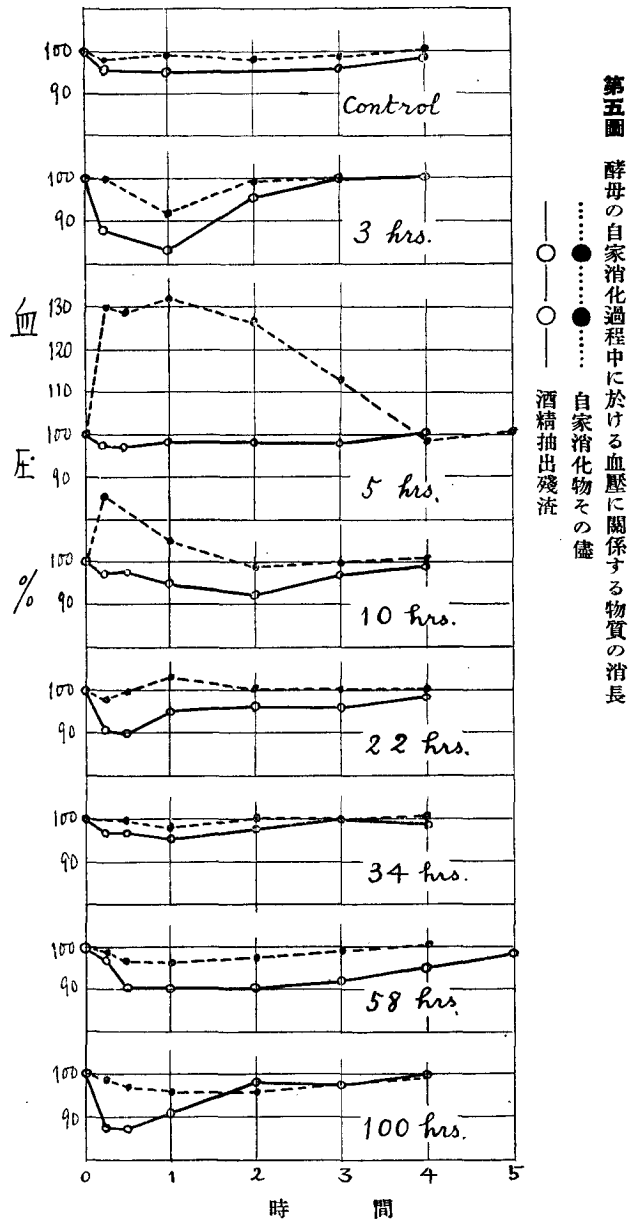


即ち 各例共に明かに血壓降下を示し、かゝる性質は酵母類に共通なるものゝ如し。

3. 酵母の自家消化と血壓に影響する物質との關係

(a) 自家消化過程中に於ける變化.

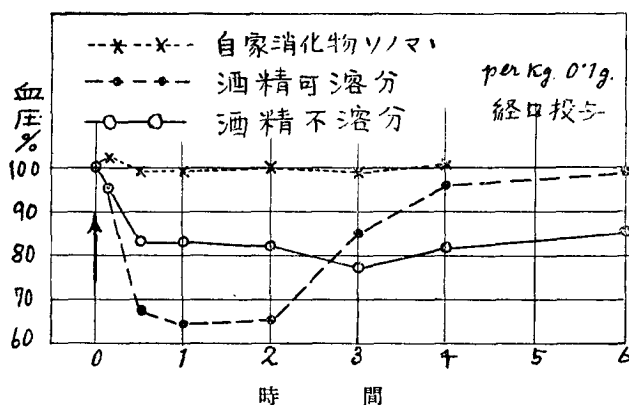
試料は稍, 大量の Sac. Cereviciae を Hayduck 液に少許のオリザニン液を加へたる



培養基にて 25°C. に於て 2 週間培養し、之を洗滌壓搾し 40°C. の恒温槽中にて自家消化せしめ、100 時間内に 8 回の試料を採取し、硝子板に塗り、各、を真空硫酸乾燥器中にて迅速に乾燥せしめ、これを 2 分し、半はそのまゝ、他半は 94% 酒精にて 48 時間抽出し可溶分を除き各、を家兎に per kg. 0.1 gr. づゝ経口投與せる例を第五圖に示す。

即ち 酒精抽出残渣(實線)は何れも血壓を降下せしむるも、其儘のもの(點線)は最初に於ては 殆ど血壓に影響なきも 5 時間後の試料に於て 俄然著しき血壓上昇を示し、其後漸次上昇度を減じ、一時は殆ど無影響となり更に多少の血壓降下性を現すに到る。

第 六 圖
徹底的自家消化酵母の家兎の血壓に及ぼす影響
per kg. 0.1 gr. 経口投與



(b) 徹底的自家消化

試料は他の研究の爲に調製したるものを流用したるものにして、キリンビール神崎工場のビール酵母を清水中にて篩別し ポップ粕を除き、清洗、濾過し水壓 2000 lbs にて壓搾したるものを少量のトルオールと共に室温 (7 月) に放置すること約 1 ヶ月其後約 1/3 容の 94% 酒精を加へ通計 23 ヶ月放置したるものにして細胞の原形は殆ど之を認め得ざるものなり。

このものを其儘減壓の下に蒸發乾固したるもの、及び 之を更に酒精にて充分抽出したる残渣は共に 著しき血壓降下性を有するも、酒精可溶分を蒸發乾固したるものは全く血壓に影響せざるは第六圖に示す如し。

即ち 酵母の自家消化過程中に於ける 血圧に影響する物質の甚だ複雑なる消長の一
端を窺ふを得、尠くも 其途中に於て 著しき血圧上昇性の物質を生じ、この物質は酒
精可溶性なると共に、極めて不安定なる物質なるを知れり。

前記の如く 市販乾燥酵母が其出所により其血圧に對する影響不定なることは 當初
甚だ研究を困難ならしめたり。これ勿論 酵母の榮養状態により其成分を異にするこ
とも一因たり得べしと雖も、最大の原因は 自家消化の程度の相違に歸するを妥當と信
ず。實際大量の生酵母を乾燥する場合に或る程度の自家消化を避くるは不可能事に屬
するを以て、出所を異にする市販乾燥酵母の作用に差あるは當然なりと言ふべし。

綜 括

- (a) 酵母類中には有機溶剤不溶性の血圧降下性物質存在す。
- (b) 但しこのものゝ作用は乾燥酵母そのまゝにては現はれず、即ち 酵母體成分中
にはこれの反作用をなす物質の共存を暗示す。
- (c) この反作用物質⁽¹⁾は有機溶剤可溶性なるか、又は抽出操作により無力化せらる
る程不安定なるか、何れにしても有機溶剤抽出により除かる。
- (d) 酵母中には 尠くも酵素作用に對して 甚だ安定なる血圧降下性物質を含む。
- (e) 酵母の自家消化過程中に於ける 血圧に影響する物質の消長は 甚だ複雑なり。
- (f) 以上の事實より乾燥酵母を酒精等の有機溶剤にて抽出せる残渣はその儘血圧降
下性プレバラートとして使用し得べし。

4. 考 察

正常なる生活現象を営み居る生物體內には、生活に必須なるすべての物質を 最も
良き割合に含有し居る理なり。又 生活現象の變調とは之を 全く物質的方面より觀れ
ば 或る特定の物質の缺乏(代數的意味に於て)に歸するを得る場合多し。

この場合 若し假に他の正常なる個體の體成分の全部を攝取して 自己の用に供する
を得たりとせんか、上記の特定物質の缺乏は幾分之を輕減し得るの理なり。

但し あらゆる物質の存在することは其半面特定の物質の寡少を意味すると共に 一
方生物一般の通則として、或る 特殊の作用ある物質の存在は常に 其反作用物質を伴

(1) 有機溶剤抽出液よりこの物質を回收せんとする試は悉く失敗に了れり。

ひ、この兩者の作用の平衡の結果が所謂正常なる状態なりとすれば、生物體全部を其儘攝取利用し得たりとしても、これに依り特定の生理現象が著しき影響を蒙ることは必ずしも期待し得ず。

故に生物體より或る著しき作用あるプレバートを得る爲には、上記の反作用物質との平衡を破るを要す。この事には積極的に有効成分を單離抽出するか、又は消極的に反作用物質を除くか、又は無力化するの二方法可能なり。

本研究は、この消極的方法の一實例にして、酵母體内に於ては血壓に對して方向反對なる影響を有する二種又は二群の物質共存し居り、その儘にては相殺して作用を現はさざれども有機溶劑にて抽出することにより其平衡破れて血壓降下性顯現するものなりと考へらる。

又乾燥酵母中の有機溶劑可溶分の僅少なを以てすれば、未抽出乾燥酵母の無効なる原因は、前記血壓降下性物質の含量寡少なることよりも寧ろ反作用物質との平衡相殺關係の方が遙かに重大なるを知る。

第 2 章 酵母ヌクレイン酸の血壓降下作用に就て

前章の研究に基き酵母の血壓降下性物質を其有機溶劑不溶分中に檢索してヌクレイン酸を得たり。

この外にも尙有力なる物質の存在を想はしむる事實あるも、本報に於ては酵母中の血壓降下性物質の一としてヌクレイン酸の作用を報告せんとす。

試 料

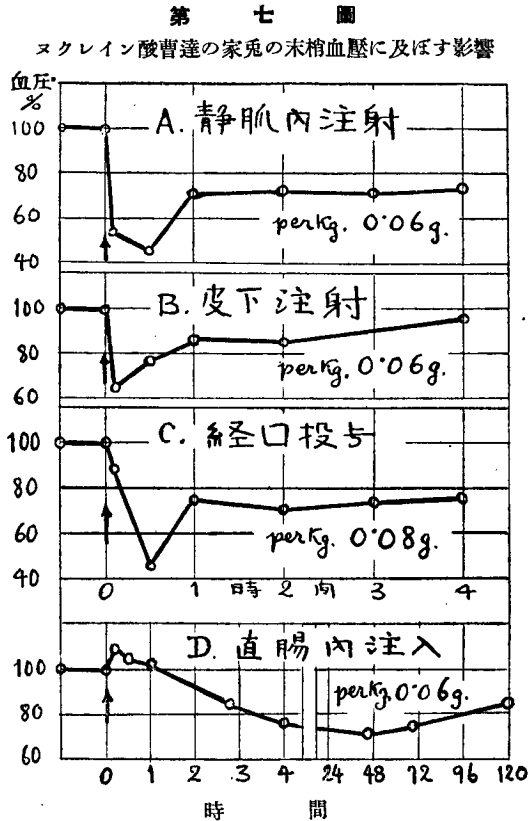
ビール酵母より自製せる精製ヌクレイン酸を數種の市販品と比較したるに血壓に關する限り、大差を認めざりしを以て主としてBöhringer製の酵母ヌクレイン酸ソーダを用ひたり。

動物性ヌクレイン酸ソーダに關しては大量の試料を得るの困難の爲觸れざりしも恐らくは植物性のそれと大差なかるべきは本章に述ぶところより當然首肯し得らるべし。

第一節 酵母ヌクレイン酸の家兎の血壓に及ぼす影響

ヌクレイン酸ソーダを水溶液として靜脈内注射、皮下注射、經口投與及び直腸内注

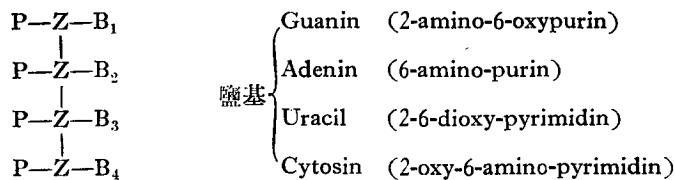
入の4法により家兎に投與せる場合の血圧の變化を第七圖に示す。



即ち 如何なる投與法に依るも家兎の末梢血壓をして低下せしむ。

第二節 ヌクレイン酸の中間分解物の血壓に及ぼす影響

ヌクレイン酸は四種の鹽基(B) ペントーゼ(Z) 及び 磷酸(P) の六種のより成り其構造は次の如しと信ぜらる。



P—Z—B なる部分を鹽基の名を冠して Nukleotid と呼ぶ。即ち 第一段分解物な

り。

更に磷酸を失ひたる Z-B なる部分を同様に鹽基の名を冠して Nukreosid と呼ぶ。即ち 第二段分解物なり。

而てヌクレイン酸は in vivo にも in vitro にも上記の段階を経て Baustein に迄分解すと考へらる。

又一方生体内に於て ヌクレイン酸が其 Baustein より更に簡單なる物質より容易に合成せらるゝは Burian and Schur⁽¹⁾ の古典的研究により明かなり、即ち ヌクレイン酸の生体内に於ける 態度は甚だ活潑なるものと言ふべし。

前節に述べたる如く ヌクレイン酸は 之を動物体内に輸入すれば、其投與法の如何に不拘常に著しき 血壓降下作用を現す。

茲に於て 其生化學的安定性を考ふれば 輸入せられたるヌクレイン酸が終始其儘の形態にて行動するとは想像し得ず、恐らくは直に尠くも或る程度の分解を受くるものなるべし。

若し 然りとせば ヌクレイン酸の血壓降下作用の依つて來る所以の物質を其分解産物中に求むるは當然の徑路なるべし。

以上の推定を確むる爲に、家兎の頸動脈血壓を水銀マノメーターを介してキモグラフィオン煤紙上に描寫せしめ、これに ヌクレイン酸ソーダ水溶液を 耳殻靜脈内に(第八圖)及び 門脈系内に(第九圖)注射したる二つの場合の血壓の變化を記録せしめたり。

即ち 門脈内に注入せられたるヌクレイン酸ソーダは 直ちに酵素作用最も旺盛なる肝臓に入り、然る後全身を循環することゝなる。この両者が全く同様な血壓降下を示すことは上記の推定に有力なる根據を與ふるものなり。

A. 第一段分解物⁽²⁾ Nukleotid

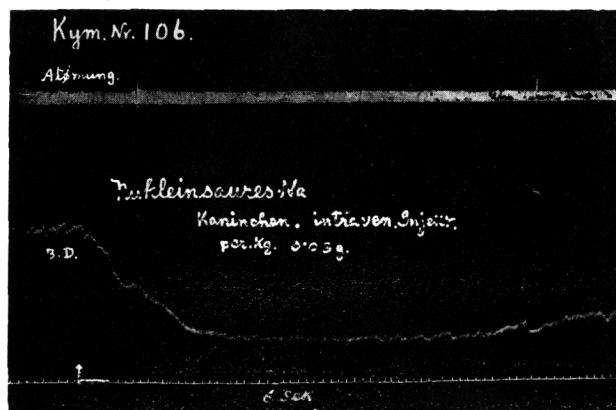
1. Guanin Nukleotid

(1) R. Burian & H. Schur:— Zeits. f. physiol. chem. 23, 55 (1897) 28.

(2) ヌクレイン酸の分解物の製法は W. Jones:— Nucleic acid (monographs on biochemistry) に依る。

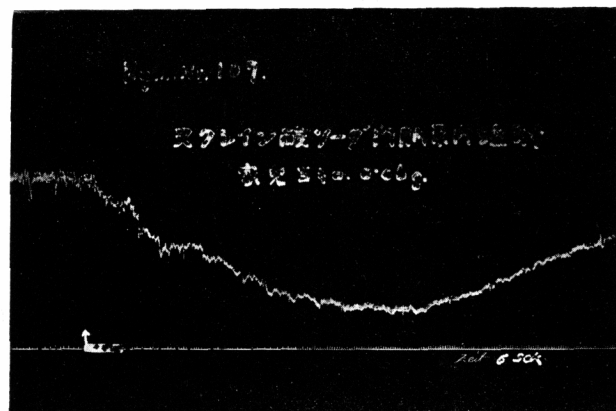
第 八 圖

ヌクレイン酸曹達耳殻静脈内注射の
家兎頸動脈血圧に及ぼす影響



第 九 圖

ヌクレイン酸曹達門脈内注射の家兎
頸動脈血圧に及ぼす影響



ヌクレイン酸を稀硫酸を以て分解し、アムモニア水に對する不溶解性を利用して分離精製し、家兎に per kg. 0.06 gr. を静脈内に注射せる結果を第十圖 A に示す。

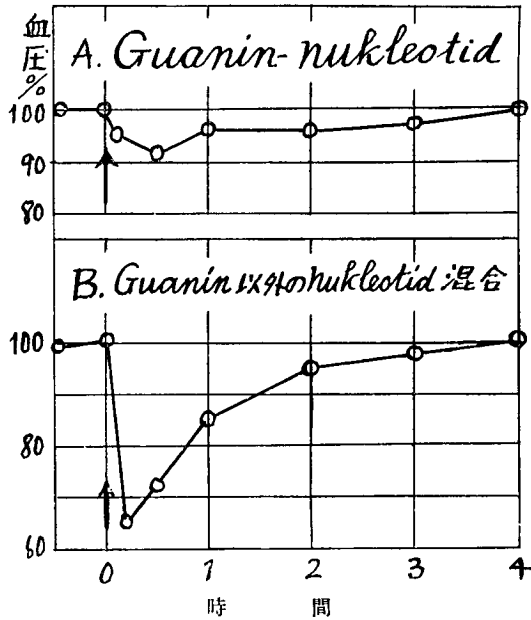
- | | |
|-----------|----------------|
| 2. Adenin | } Nukleotid 混合 |
| Uracil | |
| Cytosin | |

Guauin 以外の Nukleotid を各獨立に精製分離するは可成煩雜なるを以て混合物を

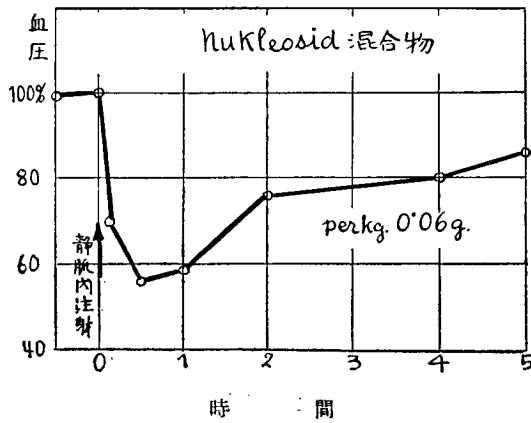
一括精製し、これを per kg. 0.06 g. 水溶液として家兎の静脈内に注射したる結果を第十圖 B に示す。

いづれも明瞭なる血圧降下作用を示す。

第十圖 ヌクレオティードの家兎の血圧に及ぼす影響
per kg. 0.06 g. 静脈内注射



第十一圖 ヌクレオシードの家兎の血圧に及ぼす影響
per kg. 0.06 g. 静脈内注射



B. 第二段分解物 Nukleotide

便宜上四種の Nukleotid を混合物として一括精製し水溶液として per kr. 0.06 g. を家兎の静脈内に注射したる結果を第十一圖に示す。

即ち ヌクレイン酸の中間分解物はいづれも明かなる血圧降下作用を示す。

第三節 ヌクレイン酸の Baustein の血圧に及ぼす作用

A 鹽 基

1. Guanin

ヌクレイン酸及びグアノより分離したるものを鹽酸鹽として精製せり。Guanin-HCl は水に難溶なるを以てアラビヤゴムと共に機械的乳劑として per kg. 0.06 g. を家兎の静脈内に注射したるに第十二圖 A に示す如く認むべき變化を示さず。但し眞の溶液に非るを以て結論は之を避くるも尠くも強力なる血圧降下性物質には非る如し。

2. Adenin

ヌクレイン酸より分離し鹽酸鹽として精製せり。per kg. 0.04 g. を水溶液として家兎の静脈内に注射すれば第十二圖 B の如く著しき血圧降下を示す。

3. Uracil

ヌクレイン酸より分離、又は尿素と林檎酸とを發煙硫酸中にて縮合せしめ⁽¹⁾で合成し Na 鹽として per kg. 0.06 g. を家兎の静脈内に注射すれば、第十二圖 C の如く著しき血圧降下あり。

4. Cytosin

ヌクレイン酸より分離し硫酸鹽として精製せり。Cytosin sulfat は水に難溶なる爲、其飽和溶液を以て定性的試験をなすに止めたり。即ち per kg. 2 cc. を家兎の静脈内に注射したるに第十二圖 D の如き甚だ著明なる血圧降下を示す。この注射の正味量の微量なるよりすれば Cytosin の血圧降下力は甚だ強大なるものと言ふべし。

別に硫酸基の作用を、 Na_2SO_4 を以て盲檢したるに明かに血圧降下作用を認めたるも Cytosin sulfat に関しては其量的關係より SO_4'' の影響は之を無視して可なりと信ず。

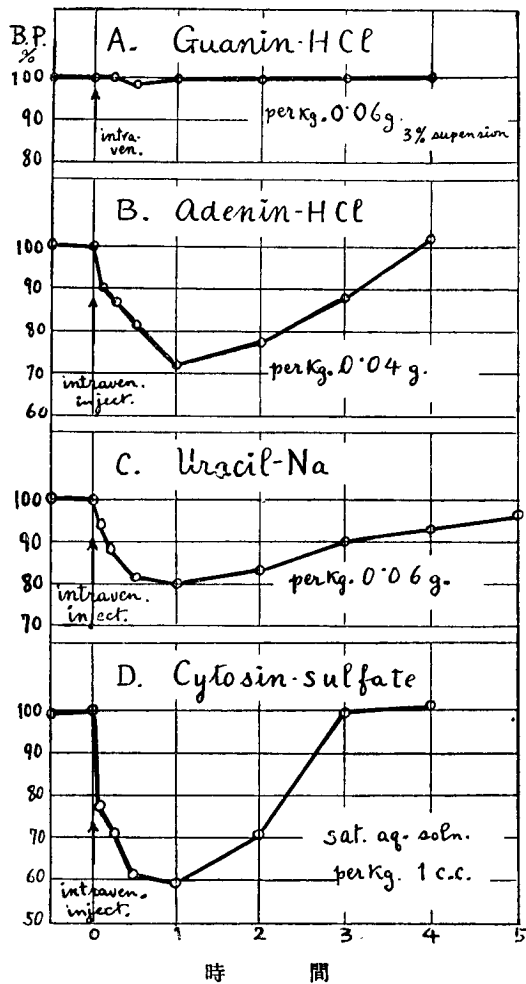
(1) Davidson & Bausisch:— J. Am. Chem. soc. 48, 2379—84, 1926.

但し 硫酸に関しては磷酸と関連して後に論ずるところあるべし。

即ち ヌクレイン酸の構成鹽基四種中 Guanin を除く三種は著しき血圧降下性を有し pyrimidin⁽¹⁾ の方が purin より作用大なる如し。

第十二圖

ヌクレイン酸構成鹽基の家兎の血壓に及ぼす影響
靜脈内注射



- (1) 2-6-dioxy-5-nitropyrimidin 及び 2-6-dioxy-5-aminopyrimidin を合成し、其家兎の血壓に對する影響を検したるにいずれも著明なる降下性を有するを知れり。

B. Pentose

Pentose は植物界に於ては、極めて汎く分布し居るも高等動物に於ては 所謂 Pentosureae として尿中に出づる場合あるの外極めて稀なり。

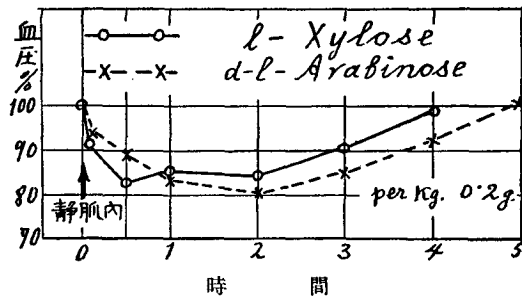
植物性ヌクレイン酸の加水分解物中より分離せらるゝものは d-Ribose なるも、糖類の常として其分離は可成面倒なると共に多量の試料を要する爲、先づアラビヤゴムを加水分解し注射に差つかへなき程度に精製し pentose として per kg. 0.2 gr を家兎の静脈内に注射したるに明かに血圧降下を見たり。勿論 この場合 glukose に對する旨檢は別に之を爲せり。

依て純粹なる l-Xylose 及び d-l-Arabinose を各、per kg 0.2 g. 水溶液として家兎の静脈内に注射したるに第十三圖に示す如く 明かに血圧降下し其程度 及び 曲線の形狀も兩者について全く符合するを知れり。

即ち Xylose, Arabinose 以外の aldo-pentose の血圧に對する作用も亦同様ならんと推定するも大なる危険なかるべしと信ず。

第 十 三 圖

ペントーゼの家兎の血圧に及ぼす影響
per kg. 0.2 g. 靜脈内注射



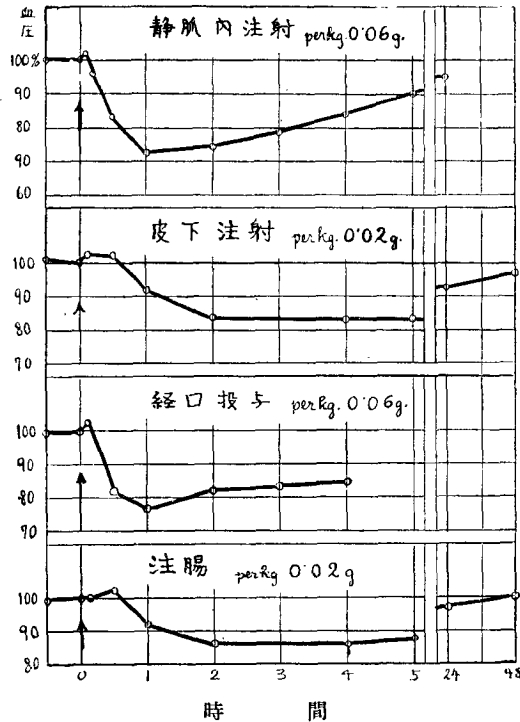
C. 磷 酸

試料としては水溶液の反應を考慮して 第二磷酸曹達を用ひ、水溶液として 靜脈内注射、皮下注射、經口投與 及び 注腸の四方法を以て家兎に投與したるに第十四圖に示す如く何れも著しき血圧降下を見たり。

磷酸は ヌクレイン酸の成分たるのみならず、無機鹽類として 又はエステルとして

第十四圖

磷酸曹達 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) の
家兎の血壓に及ぼす影響



生體の隨所に含有せられ、又エステルより無機性磷酸を遊離せしむる Phosphatase の分布は甚だ汎く、體内に輸入せられたる複雑なる磷酸化合物も一應は分解せらるゝ場合多しと想像し得べく、又動物の自然食物中には磷酸を含まざるもの殆どなし。

即ち 磷酸は生體の常成分にして、かゝる物質を少量に生體內に輸入することに依り著しき作用を現すべしとは 當初全く期待し得ざりしところなりしに不拘、事實は甚だ著明なる血壓降下作用を呈するは磷酸の體內に於ける意義の甚だ微妙なるを思はしむ。

生體內の磷酸の研究は近年炭水化物の生化學と關連して無數の研究あるも血壓に關するものは、比較的尠く H. Elias⁽¹⁾ が腺臟を除きたる犬に對し、血糖に影響を及ぼ

(1) H. Elias:— Biochem. z. 138, 299—306, 1923.

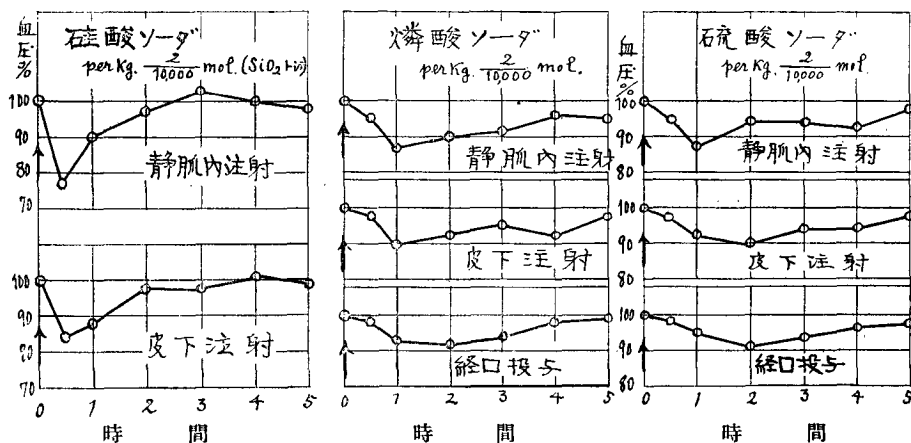
さる程度の少量の磷酸曹達を静脈内に注射すれば Glycosuria と共に高血圧を防遏すとの観察をなせるが比較的古きが如し。

【附】 硅酸、磷酸 及び 硫酸の血圧に及ぼす影響

既に 臨床的に用ひられつゝある血圧降下劑中に 硅酸曹達を主成分とすと稱するものあり。又前記 Cytosin を硫酸鹽として試験したる關係上 $\text{SO}_4^{''}$ の作用を盲檢して硫酸も亦血圧降下性を有するを知れり。

試に 硅酸は $\text{Na}_2\text{Si}_2\text{O}_7$ 磷酸は Na_2HPO_4 硫酸は Na_2SO_4 として家兎に 各 $\frac{2}{10,000}$ mol. (硅酸曹達は水溶液を分析して SiO_2 として) を種々なる方法により投與すれば第十五圖に示す如く何れも著明なる血圧降下を示す。

第 十 五 圖
硅酸、磷酸 及び 硫酸の家兎の血圧に及ぼす影響
per kg. $\frac{2}{10,000}$ mol.



以上硅酸、磷酸 及び 硫酸の三者を通覽するに Si, P, S, は原子番號相隣し、酸としての三者は特に蒸氣壓極端に低き特殊の一群をなす。

一方之を生化學的に見るに、磷酸に乏しき場合膠狀硅酸を施與することに依り著し

- (1) 硅酸ソーダには多數の形態あり、其いづれを選ぶべきやは大に論議の餘地あるべきも、本實驗に $\text{Na}_2\text{Si}_2\text{O}_7$ を用ひたるは單に 最も純粹なる市販品を得易き點による。この 外に Na_2SiO_3 を用ひて同様の結果を得たるを附記す。

く植物の生産を良好ならしむとの Lemmermann⁽¹⁾ の實驗にして誤なくんば磷酸と硅酸とは尠くも植物生理上に於ては 互に密切なる關連を有するものと謂ふべし。

又自然界に多數の炭水化物の磷酸エステル存在するが如く、炭水化物の硫酸エステルも亦存在するが如し、即ち Neuberg & Ohlé⁽²⁾ によれば 寒天中には常に硫酸存在し、Samec & Isajevic⁽³⁾ によれば 寒天の主成分は Gelose の硫酸エステルならんと云ふ。

即ち 硫酸と磷酸とも亦植物生理上一脈相通するところあるが如し。

これ等の事實が果して 血 壓 と 何 等 かの關係あるか否やは 論議の時期に非るも種々の點にて 關連を存する三種の酸が高等動物に對し等しく血壓降下作用を現はすは 興味ある事實なりと信ず。

綜 括

1. 酵母類の體成分中に血壓降下性物質存在す。
2. 但し このものゝ作用は常態に於ては 反作用物質により覆はれて顯現せず。
3. この血壓降下性物質の少くも一つは ヌクレイン酸なる如し。
4. ヌクレイン酸は其儘にても又其加水分解産物も悉く血壓降下作用を有す。
5. ヌクレイン酸の Baustein 中最有力なるは磷酸にして Pyrimidin 體 及び Purin 體之に亞ぐ。
6. 磷酸の如き 生體の常成分が かゝる作用を有するは甚だ 興味あり、これに關連して硅酸 及び 硫酸も亦血壓降下作用ある事實を指摘せり。

(第 8 回大阪講演會に於て發表)

(1) Lemmermann:— Z. pflanzen ernähr. Düngung [A] 1, 185—255, 1922.

(2) Neuberg & Ohlé:— Biochem. z. 125, 311, 1921.

(3) Samec & Isajevic:— Koll. Chem. Beih. 16, 285, 1922.