家兎のニコチン解毒能に就て

珪モリブデン酸法による

山本 巖 黒河内 寛 竹内 道雄

(奈良縣立醫科大學藥理學教室)

(昭和29年10月27日受付〔特〕)

本論文の要旨は、第25回(昭和27, 5)日本藥理學總會に於て發表した。

まえがき

曩に竹内、三上りは、珪モリブデン酸を試薬とし光電波長分光光度計によるニコチンの一比色定量法を考案し、その關與物質について検討した結果、珪モリブデン酸法は試薬がニコチンにより還元せられ強アルカリメデウムに於て青色を呈することを應用するものであることを報告した。

茲に於て吾々は、煙草習慣に關連して興味あるニコチンの生體內における運命を追求する第一段階として、本反應による臓器、血漿内ニコチンの定量を試みその可能なることを知り、家兎を用いてその臓器エキスと血漿によるニコチン解毒能の比較實驗を行つた。

以下、得たる成績について報告する。

實驗の部

實驗材料と實驗方法

血漿は健常なる成熟家兎の心臟穿刺により3.7%クエン酸ソーダ $\frac{1}{16}$ 加血液をとり、之を10^m遠心沈澱したる後その上澄液をとり使用した。

臓器エキスは上記家兎の頸動脈を切斷して瀉血致死せしめた後、可及的速かに臓器を剔出し、Homogenizerを以て25%リンゲル等質液を作り、之を15^m遠心沈澱した上澄液をとり使用した。

ニコチンの定量法は、既報の珪モリブデン酸法によつた。即ち、被検液5 ccに珪モリブデン酸試薬3 ccを加え、次で28%アンモニア液2 ccを添加し30^m放置せる後、光電波長分光光度計を用いてその吸光度を測定した。なお、吸光槽は徑2cm、至適波長は7000Å、測定限界は100 γ /ccニコチンである。

かかる血漿及び臓器エキスにニコチンを混じ、37.5°Cの恒温槽内で振盪せる場合と、夫々を別個に振盪し測定直前に混和せる場合との測定値を、時間の経過に従い追求した。この際測定に當り、混和液の除蛋白には25%三鹽化酢酸を用いた。

實驗成績

ニコチンは5mg/ccとし、上述の方法に従つて測定した。表中、基點は實驗開始時の読みであり、1, 2, 3^hは振盪時間を示す。對照は3^h別個振盪せる場合の値で、T管とあるのは基點のものをThunberg管に封入し嫌氣的條件下においたものである。

即ち、血漿、肝、肺、腎エキスはニコチンに對して解毒能を有し、中でも肝エキスによる場合が最も著明であつた。之を圖示すれば次の如くである。

即ち、肝エキスを100とする時、肺45、腎30、血漿36の比率である。

第1表. ニコチン解毒能の比較.
(光電波長分光光度計による吸光係数で示す)

	血漿	肝	肺	腎
基點	0.1721	0.3300	0.3541	0.2006
1h	0.1544	0.3072	0.3402	0.1816
2h	0.1381	0.2647	0.3356	0.1744
3h	0.1307	0.2145	0.3020	0.1658
對照	0.1536	0.3130	0.3375	0.1841
T管	0.1715	0.3279	0.3540	0.1984

第1圖. ニコチン解毒能の比率.
肝を100とした場合の値で, 斜線部分はニコチンの自酸化による減少の割合を示す. 各10例平均.

考 按

1938年 Werle たち²⁾は肝切片によるニコチンの分解を報じ, 次で1941年³⁾, 臓器切片にO₂の存在を必要とし, 中性液に於て最大活度を有する酵素の存在を示唆し, 動物の種による差違と臓器差に関する報告を行つた. 然し乍ら同氏等によれば臓器切片に於てはかかる作用を否定し, 又臓器切片による場合その吸着が考慮せられず, なおニコチンの酸化に関する實驗的證明を欠除し, 其の後の業績⁴⁻⁷⁾に於てもこの問題にふれていない.

一方1942年以來 Larson たち⁹⁻¹¹⁾は, 犬に投與せるニコチンの尿中排泄量測定に始る一連の研究に於て, 動物の種と臓器によるその消失の割合を比較實驗したか結論を得るに至つていない.

硅モリブデン酸法は, 既報論文¹⁾に於てニコチンの自酸化について示せる如く, 被検液の還元力に由來するため, 血漿, 肝, 肺, 腎エキスを自體も反應に關與するが, 之に一定量のニコチンを添加するとその含有量により満足すべき測定値を得ることから, 37.5°Cの恒温槽内で混和振盪することによつてニコチンの含有量が減少することを時間的に觀察した. かくて得た測定値の低下度から, 肝エキスをよつて代表されるニコチン解毒の一面を知ることが出來, その活性度は肝, 肺, 腎の順に低下することを知つたのである.

結 論

家兎のニコチン解毒能を, 當教室考案によるニコチンの一比色定量法たる硅モリブデン酸法によつて檢索せるに, 肝, 肺, 腎エキスをニコチンに對して解毒能を有し, 就中肝エキスが最も著しい.

参 考 文 献

- 1) 竹内道雄, 三上憲一: 奈良醫誌 3, 10 (1952).
- 2) E. Werle: Biochem. Ztschr. 298, 268 (1938).
- 3) E. Werle u. R. Müller: 同誌 308, 355 (1941).
- 4) E. Werle u. H.W. Becker: 同誌 313, 182 (1942).
- 5) E. Werle u. E. Uschold: 同誌 318, 531 (1948).
- 6) E. Werle u. K. Koebke: Ann. Chem. 562, 60 (1949).
- 7) E. Werle, K. Koebke u. A. Meyer: Biochem. Ztschr. 320, 189 (1950).
- 8) E. Werle u. A. Meyer: 同誌 321, 221 (1950).
- 9) P.S. Larson & H.B. Haag: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 76, 235 (1942).
- 10) J.K. Finnegan, P.S. Larson & H.B. Haag: 同誌 91, 357 (1947).
- 11) P.S. Larson, J.K. Finnegan & H.B. Haag: 同誌 95, 506 (1949).

BREVIARIA

of extract. The weakening can be protected by ascorbic acid in some extracts.

Author

7. YAMAMOTO, Iwao, KUROGOCHI, Yutaka and TAKEUCHI, Michio. Department of Pharmacology, Nara Medical College, Nara *Researches on the nicotine detoxication in rabbits with silicomolybdic acid method* (pp 60-61) Tables 1 Graphs 1

The patterns of nicotine detoxication were studied in rabbits by the newly devised colorimetric determination method with silicomolybdic acid the detoxicating ability was found in blood plasma and tissue extracts, such as of liver, lung, and of kidney, above all, in the liver extract the most potent.

Authors

8. TAKEUCHI, Michio. Department of Pharmacology, Nara Medical College, Nara *Studies on the metabolic change of nicotine in rabbit liver extract* (pp. 62-69) Tables 7 Graphs 6 Illus. 1

Nicotine was determined either colorimetrically by the silicomolybdic acid method (see No. 7 of this Breviaria) and BrCN-anilin method or biologically by the isolated guinea pig intestine. The nicotine oxidation was studied by the manometric technique and also by Thunberg's method, and nicotyrine, an

oxidation product, was determined by Ehrlich's pyrrole reaction, paperchromatography and ultraviolet absorption spectra. The metabolic fate of nicotine in the rabbit liver extract was thus studied.

Author

9. FUJIMURA, Hajime, UESHIMA, Takaji, OYAIZU, Takashi, TOMONO, Hajime and YAMAKAWA, Yutaka. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto and Ogiu Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University, Takatsuki *Pharmacological studies of various organic acid esters or amides contained dialkylaminoalkyl* (1). *Analgesic action of β -dimethylaminoethylbenzilic acid amide hydrochloride* (pp.70-77) Tables 4 Graphs 8

The structure-action relationship of above mentioned compounds was investigated. It was found in animal as well as in human experiments, that of these compounds β -dimethylaminoethylbenzilic acid amide hydrochloride elevates pain threshold markedly and caused no untoward side actions. Its spasmolytic (anticholinergic) action on isolated rabbit's intestine was, however, remarkably weaker than that of the ester compound (β -dimethylaminoethylbenzilate hydrochloride).

Authors