新 Lipase に関する薬理学的研究

(昭和 38 年 11 月 17 日 受理)

伊藤 春生* 近藤 洪志* 徳永友喜子*

Pharmacological Studies on Microbial Lipase

Haruo ITO, Hiroshi KONDO, and Yukiko TOKUNAGA

(Department of Pharmacology, School of Medicine, Keio University:
Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo)

Pharmacological studies on microbial lipase which was isolated from culture media obtained by fermentation with *Candida parailipolytica* or *Candida cylindracea* were performed.

1) By daily oral administration, microbial lipase had no influence upon the growth of young rats during the period of 10 weeks.

2) But by parenteral administration microbial lipase caused some toxic and pharmacological effects.

(Received November 17, 1963)

まえがき

Lipase が、広く動植物の組織内に存在することは、古くから知られている事実であるが、山田および町田¹⁾は、それが、微生物によって生産されることに着目し、また、それを生産する能力の高い微生物が、*Candida cylindracea* および *Candida parailipolytica* であることを確かめて、その大量生産に成功した。

元来、lipase は、消化剤として、医療に応用されるものであるが、またそれは、広く工業用にも応用されようとしている。それで、著者らは、この新 lipase について、長期経口投与を試み、またその非経口投与による毒作用ならびに一般薬理作用についても、しらべてみた。

ここに、それらの実験成績を報告する。

実験材料および実験方法

実験に使用した新 lipase は、淡かっ色の粉末であって、水にはよく溶解する。実験にあたっては、それを種々の濃度に、水に溶解して使用した。

実験動物として、長期経口投与実験には、ラットを、そのほかの諸実験には、マウス、ウサギおよびガマを使用した。

実験方法については、それぞれの実験成績の項に、のべることにする。

なお、実験成績は、とくに付記したもの以外は、1 群 5 例の動物について行なったものの平均値をもって表わ

した。

実験成績

I 長期経口投与実験成績

実験方法 40~50 g の Wistar 系雄性および雌性幼若ラットを、固型飼料(オリエンタル酵母株式会社 NMF)をもって飼養し、新 lipase の諸量を、10 週間にわたり毎日経口的に投与して、それらの動物の成長に及ぼす影響を、体重の増加を指標として観察した。

なお、飼養10週間後に、各群の動物について、肝機能変化および病理組織学的変化の有無についてしらべてみた。

1. 体重増加曲線に及ぼす影響

各ラット群に、10 週間にわたり、毎日、それぞれ、0.02 g/kg、0.2 g/kg および 2.0 g/kg の新 lipase を経口的に投与して、体重を計測し、それらの動物の成長に及ぼす影響をしらべたところ、いずれの投与群にあって、体重増加曲線は、対照群におけるものと、ほぼ同様であった (Fig. 1 a), b)。

なお、いずれの量の投与群においても、全投与期間を通じて、外観にはもちろん、糞便にも、なんらの変化も現われなかった。

2. 肝機能検査成績

上にのべた、新 lipase の諸量を経口的に投与したラットについて、投与10週間後に hepatosulphalein (25 mg/kg) による色素排泄能力試験によって肝機能をしらべてみたけれども、いずれの量の投与群においても、肝機能の変化を認めることはできなかった。

* 慶応義塾大学医学部薬理学教室

東京都新宿区信濃町35

3. 病理組織学的検査成績

また上にのべた, 新 lipase の諸量を経口的に投与したラットを, 投与後10週間後に, と殺して, 諸臓器を病理組織学的にしらべてみたけれども, いずれの量の投与群においても, なんらの変化も認められなかった。

このような実験成績によれば, 幼若ラットに新 lipase を10週間にわたり, 毎日 0.02 g/kg, 0.2 g/kg または 2.0 g/kg 経口投与しても, ほとんどなんらの毒作用も現われないものである。

II 非経口投与による毒作用

1. 静注による LD₅₀

体重15 g 前後の雄性マウスについて, 新 lipase の静注による LD₅₀を, Behrens-Kaerber 法によって, 求めたところ, それは, 0.9 g/kg であった。

そしてその LD₅₀ 付近の量の静注によっては, 静注後ただちに強直性痙攣を生じしたけれども, そのほかには, なんら認めるにたる症状は現われなかった。

2. 結膜に対する局所作用

ウサギに, 新 lipase の15%水溶液の1滴を点眼してみたけれども, 眼球結膜にも, 瞼結膜にも, なんらの変化も認められなかった。

3. 溶血作用

ウサギの赤血球に対する新 lipase の最少溶血濃度をしらべてみたところ, その100 mg/ml の濃度で, 37° 3時間で, 明らかに溶血が起こった (Table. 1)。

Table 1. Haemolytic Activity of Microbial Lipase

Hours		1	3	6
Concentrations				
200	mg/ml	+	+	+
100	mg/ml	—	+	+
50	mg/ml	—	—	—
25	mg/ml	—	—	—
12.5	mg/ml	—	—	—

けれども, 溶血の起こらなかった濃度であっても, 24時間を経過したのちには, 血球の消化されたかのような像が現われた。

III 非経口投与による一般薬理作用

1. 血圧および呼吸に及ぼす影響

ウサギにおいて, 新 lipase の静注の頸動脈血圧および呼吸に及ぼす影響をしらべてみたところ, その2.5 または 5.0 mg/kg の静注によっては, 血圧および呼吸は, ほとんどまったく変化しなかった。けれども, その10 mg/kg の静注によっては, 血圧は, 一過性に, きわめて軽度で下降した。けれども, 呼吸はその用量によっても, ほとんどまったく変化しなかった (Fig. 2)。

それで, ウサギにおいて一定量以上の新 lipase の静

a) Male

b) Female

Fig. 1. Effects of oral microbial lipase administration on growth of rats

注は, 血圧を一過性に多少下降させるようである。

2. 尿量に及ぼす影響

ウサギにおいて, 新 lipase の静注の尿量に及ぼす影響を, 膀胱カテーテル法によってしらべてみたところ,

Fig. 2. Effects of intravenous microbial lipase injection on blood pressure and respiration of rabbit

その100 $\mu\text{g/kg}$ または1.0 mg/kg の静注によっては、尿量は、ほとんど変化しなかった。けれども、その10 mg/kg の静注によっては、尿量は明らかに減少した (Fig. 3).

それで、ウサギにおいて、一定量以上の新 lipase の静注は尿量を減退させるものである。

3. 別出ウサギ小腸に対する作用

Magnus 法によって別出嚢生させたウサギ小腸に、新 lipase を作用させてみたところ、その100 mg%の濃度によっては、その緊張にも、自働運動にも、ほとんど、なんらの変化も現われなかった。けれども、その200 mg%以上の濃度によっては、その自働運動の振幅

は多少縮小し、400 mg%の濃度によっては、その自働運動の振幅の縮小は、さらに幾分強くなった (Fig. 4).

これによれば、新 lipase は、一定濃度以上において、別出ウサギ小腸管の自働運動の振幅を多少縮小させるものである。

4. ガマ後肢血管灌流実験成績

Laewen-Trendelenburg 法によって、ガマ後肢血管灌流実験を行なって、新 lipase を作用させてみたところ、その2.5~5.0 mg の注入によっては、流出液量は、ほとんど、まったく変化しなかった。けれども、その5.0 mg の注入によっては、流出液量は多少減少し、その10 mg の注入によっては、それが、さらに強く減少

Fig. 3. Effects of intravenous microbial lipase injection on urine excretion of rabbit

Fig. 4. Effects of microbial lipase on isolated small intestine of rabbit

した (Fig. 5).

これによれば、ガマ後肢血管灌流実験において、一定量以上の新 lipase は、血管収縮作用を現わすものである。

5. 剔出ウサギ心臓に対する作用

Langendorff 法によって剔出甦生させたウサギ心臓に、新 lipase を作用させてみたところ、その1.0 mg の注入によつては、ほとんど、なんらの変化も現われな

かった。けれども、その3.0または4.0 mg の注入によつては、心臓搏動の振幅は、軽度に縮小し、その6.0 mg の注入によつては、その振幅の縮小はさらに著明となった (Fig. 6)。

これによれば、一定量以上の新 lipase は、剔出ウサギ心臓に対して、抑制的に作用するものである。

総 括

以上、われわれが、新 lipase について、研究したところによれば、

1. 幼若ラットに、10週間にわたり、毎日、その0.02 g/kg, 0.2 g/kg および 2.0 g/kg を経口投与しても、その動物の成長を、まったく、妨げないものである。

なお、それらの量の長期経口投与によつて、肝機能の変化も諸臓器の病理組織学的変化もまったく生起されないものである。

それで、その動物に1日量 0.2 g/kg 以下の新 lipase を、長期にわたつて、経口的に投与しても、なんらの毒作用も現われないものである。

2. けれども、このような新 lipase も非経口的に投与すれば、一定量以上において、それぞれ毒作用を現わすものである。

1) マウスに対する、その静注による LD_{50} は 0.9 g/kg である。

2) ウサギに、その15%水溶液1滴を点眼しても、眼結膜にはなんらの局所作用も現われない。

3) ウサギの赤血球に対する、その最少溶血濃度は 37° , 3時間で、100 mg/ml である。

4) ウサギにおいて、その2.5または5.0 mg/kg の静注は、血圧および呼吸にほとんど影響を及ぼさない。けれども、その10 mg/kg の静注は、血圧を一過性に軽度に変化させる。けれども、呼吸には、この用量で

Fig. 5. Effects of microbial lipase on peripheral vascular flow of bufo

Fig. 6. Effect of microbial lipase on isolated heart of rabbit

も、ほとんど影響を及ぼさない。

5) ウサギにおいて、その100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ または1.0 mg/kg の静注は、尿量をほとんど変化させない。けれどもその10 mg/kg の静注は、それを、明らかに減退させる。

6) 剔出ウサギ小腸に対し、その100 mg%は、ほとんど影響を及ぼさないけれども、その200 mg%以上は、その自働運動の振幅を多少縮小させる。

7) ガマ後肢血管灌流実験において、その2.5~5.0 mg の注入は、ほとんど、まったく影響を及ぼさない。けれども、その10 mg の注入は、流出液量を明らかに減少させる。

8) 剔出ウサギ心臓に対し、その3.0 mg 以下の注入は、ほとんど、まったく影響を及ぼさない。けれどもその4.0 mg 以上の注入は、それを抑制する。

これらの研究成績によれば、新 lipase は、それを、非経口的に一定量以上投与すれば、毒作用を現わすものである。けれども、それを経口的に投与した場合には、長期にわたっても、ほとんど、まったく毒作用を現わさないものである。

考 察

新 lipase は、脂肪消化剤として医療の目的に内服される場合、1回50 mg、1日150 mg である。それで、大人の体重を60 kg として計算すれば、その薬用量は、1日量わずかに2.5 mg/kg となる。したがって、この量の新 lipase の内服は、ほとんど、まったく無害であると思われる。

結 論

1. 新 lipase は、これを非経口的に投与すれば、一定量以上において毒作用を現わすけれども、経口的には、長期にわたって投与しても、ほとんど、まったく毒作用を現わさないものである。

2. そして新 lipase の、消化剤として経口的に医療に用いられる量は、ほとんど、まったく毒作用を現わさないような少量であるといわねばならない。

御指導御校閲を賜った阿部勝馬名譽教授に感謝致します。

文 献

- 1) 山田浩一、町田晴夫：農化、36, 858 (1962).