338. 田村三郎：海人草成分の薬理学的研究（第2報*）

Saburo Tamura: Pharmacological Studies on the Principles
of *Digena simplex*. Ag. II.(Pharmacological Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical
Industries, Ltd. **)

前報に引続いて海人草の成分カイニン酸¹⁾に就いてその薬理作用を検索した。蛔虫のような内部寄生虫は高等動物とは異なり、dehydrogenase の作用によつて生体酸化を行うことは既に Thunberg の実験によつて明らかである。海人草の成分カイニン酸及び揮発油はこの dehydrogenase の働きを抑制する作用を持つていることは第1報で述べたので、今度は軟体動物であるマシジミ (*Corbicula leana* Prime) の鰓の酸素呼吸及び蛔虫の組織の酸素呼吸に対してカイニン酸は抑制作用があるか否かを実験した。この実験の目的は随時入手し難い蛔虫の代りにマシジミの鰓を使つてカイニン酸の生物学的な試験法を見出すことにあつたが、実験の結果はマシジミの鰓及び蛔虫筋の組織呼吸に対してカイニン酸は抑制しないので、この目的を達することが出来なかつた。又カイニン酸は蛔虫筋の組織呼吸は抑制しないが蛔虫筋中に含まれている dehydrogenase の働きを阻害する。又温血動物の呼吸を抑制するが、その作用機序は多少趣きを異にしているようである。次にカイニン酸が温血動物の血液内に吸収された場合の毒性に就いて更に検討を加える目的で家兎にカイニン酸を静脈注射して血圧、心臓、血液及び腎、肝臓に及ぼす影響を観察した。Fig. 1 に示すように 1~2 mg/kg で血圧を僅かに上昇せしめ、心運動を抑制し腎及び肝臓障害を生起する。又一過性ながら赤血球数を減少し白血球数殊に淋巴球数を増加する傾向がある。なお平滑筋に対する作用をモルモット、兎及び仔犬を使用して実験した結果、カイニン酸には平滑筋を一時弛緩した後その運動を亢進せしめる作用があり、仔犬にカイニン酸を皮下注射した時現われる嘔吐作用はこの平滑筋に対する作用と同時に嘔吐中枢にも作用する結果である事が判つた。

本実験に種々御便宜を与えられた中原栄三氏、宮崎道治氏並びに大島寅彦氏等に謝意を表する。

実 験 の 部

シジミの鰓の酸素呼吸に及ぼす影響 シジミの鰓の小片約 150 mg をワールブルグの検圧装置の容器の主室に入れ、pH 7.3 の磷酸緩衝溶液 2 cc を加え、副室には 10%の水酸化カリウム溶液 0.2 cc、側室には 1%のカイニン酸磷酸緩衝溶液 0.3 cc を入れ 30° の水浴中で常法によつて実験し、酸素吸収量が一定となつてから検圧計を傾けて側室内のカイニン酸の磷酸緩衝溶液を主室に移し、酸素の吸収量の変化を観察した。Table I の様な成績を得た。即ちカイニン酸を添加しても対照と比較してシジミの鰓の酸素呼吸には変化を与えない。

豚蛔虫の組織切片の酸素呼吸に及ぼす影響 豚蛔虫の薄い切片を作り、その約 150 mg をワールブルグ検圧装置の容器の主室に入れ前項同様に実験するも、カイニン酸は豚蛔虫の組織切片の酸素呼吸に影響を及ぼさない（但し水浴の温度 38°、他の条件同じ）。

家兎の呼吸、血圧及び心運動に及ぼす影響 常法により家兎の呼吸は気管カニューレ、血圧は頸動脈カニューレ、心運動は特殊のタンブールを装置してそれぞれの変化を描記した。この際カイニン酸の 1~2 mg/kg 静注で呼吸運動は抑制せられるが、約 10~15 分後には回復する。血圧は一旦降した後間もなく上昇し注射前よりも高くなる。この作用は約 30 分間持続する (Fig. 1)。

家兎の血液に及ぼす影響 家兎の耳殻静脈から血液を採取し Thoma-Zeiss 血球計算器を使つて常法により血球数を算定、次いでカイニン酸の 1%溶液 0.1~0.2 cc/kg を静注し、注射後 1 時間毎に採血して赤血球及び白血球数を計算した。Table II の様な成績を得た。即ち一過性乍ら赤血球数はやや減少し、白血球殊に淋巴球数は増加する。溶血作用は Kofler, Adams 法²⁾に準拠して 15°, pH 7.4, 1%カイニン酸等張磷酸緩衝溶液（水 1 L 中 Na₂HPO₄ 16.0 g, NaH₂PO₄ 4.4 g を含む液で作つたカイニン酸溶液）並びに 1%血液浮游液³⁾を使つて 24 時間後の溶血作用の有無を検した。実験結果は溶血作用陰性。メトヘモグロビンは家兎にカイニン酸を静注後採血、水で溶血せしめ分光器で観察、6340 Å 附近の吸収帯並びにソーダ溶液でアルカリ性とした時 6040 Å に移動する吸収帯の有無を検したが陰性。

* 第1報：本誌 74, 454 (1954)；本報：第 74 回日本薬学会年会で講演 (1954)；日本薬学会近畿支部 11 月例会で講演 (1953)。

** Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 村上、竹本、鄭、醍醐：日本薬学会近畿支部 5 月例会 (1954) 講演、ジゲニン酸をカイニン酸と改称。

2) Arch. Pharm. 265, 624 (1927)。

3) 調製法は藤田、西本：本誌 72, 1645 (1952)。

Fig. 1. Action of Kainic Acid on Arterial Blood Pressure, Respiration, and Heart Movement

Table I. Influence of Kainic Acid on the Oxygen Uptake of the Gill of *Corbicula leana* Prime (Warburg method)

Time	Calibration of Manometer (Kainic acid)	Calibration of Manometer (Control)
10 min. later	- 8.0	- 8.0
20 "	-13.0	-13.0
30 "	-18.0	-18.0
40 "	-22.5	-22.5
50 "	-27.0	-27.0
60 "	-31.0	-31.0
70 "	-37.0	-37.0
120 "	-47.0	-44.0

Table II. Influence of Kainic Acid on the Number of Erythrocytes and Leucocytes in Rabbit Blood (Number in 1 mm³. of blood), 1~2 mg./kg. intravenous injection

(A) Erythrocytes

No.	Weight kg.	Dose mg./kg.	No. before inject.	No. after			
				1 hr.	2 hrs.	3 hrs.	4 hrs.
1	2.1	2.0	5,928.000	5,216.000	4,104.000	4,064.000	—
2	2.1	"	6,744.000	5,560.000	5,232.000	6,776.000	—
3	2.2	"	8,400.000	6,920.000	5,520.000	5,976.000	—
4	2.8	"	5,480.000	4,960.000	5,520.000	5,520.000	—

(B) Leucocytes

1	2.1	2.0	13,400	16,600	16,000	20,600	14,000
2	1.75	"	6,400	13,600	13,800	9,600	7,200
3	1.8	1.0	6,200	6,600	8,000	9,200	10,800
4	2.1	"	10,800	11,800	14,000	16,400	20,600
5	2.2	"	12,800	12,800	17,800	15,200	13,200

家兎の尿に及ぼす影響 家兎の耳殻静脈内に 1%カイニン酸溶液 0.15~0.2 cc/kg を注射し、注射後 1 時間毎に採尿、pH、蛋白並びに porphyrin の有無を試験した。その成績は Table III の様である。

Table III. Result of Urinoscopy after Intravenous Injection (1.5 mg./kg.) of Kainic Acid in Rabbit

Weight kg.	Before injection			After injection								
	pH	Protein	P	2 hrs.			3 hrs.			4 hrs.		
				pH	Protein	P	pH	Protein	P	pH	Protein	P
2.05	7.9	—	±	6.6	±	+	5.8	—	±	5.4	—	±
1.6	5.6	—	—	4.6	±	+	4.8	—	±	5.0	—	±
2.2	7.2	—	±	7.0	○	○	○	○	○	6.0	±	+
1.85	6.2	—	—	6.2	+	±±	5.8	*+±	±±	5.7	±	+

Note: P=Porphyrin * = Hematuria ○ = Uropenia

pH は試験紙で、蛋白はズルフォサリチル酸で、ポルフィリン⁴⁾は尿を水酸化ナトリウムで強アルカリ性とし酢酸エチルでふりませ、酢酸エチル蒸留残渣を 5%塩酸で抽出、塩酸溶液に紫外線を照射して螢光の有無を検しその螢光度僅微のものを±、著明のものを+とした。カイニン酸注射後尿の pH は酸性に傾き蛋白、ポルフィリンを検出したが、蛋白は 1 昼夜の後には消失する。即ち一過性ではあるが腎、肝臓障害をひき起す。

平滑筋に対する作用 モルモット摘出腸管に対する作用: Magnus 装置を使い Tyrode 液でカイニン酸の

4) 神前: 最新医学 4, 97 (1947), 細胞化学シンポジウム I (1953).

溶液を作つて常法に依り実験した。カイニン酸は腸管の緊張を弛緩し、その振幅を縮小する。有効最大希釈倍数は約 25 万倍である。BaCl₂ の (1:20,000) 濃度で生起する腸管の攣縮に対してカイニン酸は (1:10,000) 濃度でその攣縮を緩解する (Fig. 2)。同様に摘出腸管に acetylcholine の (1:2,000,000) 濃度液を作用して生起す

Fig. 2. Relaxing Effect of Kainic Acid on Cramp Caused by BaCl₂ (1:20,000) on Excised Small Intestine of Guinea Pig

る腸管の攣縮に対してカイニン酸の (1:20,000) 濃度液を作用してもその攣縮は緩解されない。即ちカイニン酸は平滑筋に直接作用するものと考えられる。

家兎生体腸管に対する作用：Trendelenburg 法によつて実験した。カイニン酸 1 mg/kg を家兎に静注すれば Fig. 3 に示す様に腸管の緊張を弛緩せしめるが、間もなく緊張上昇して注射前よりも緊張の度には更に高まる。

Fig. 3. Effect of Kainic Acid on Rabbit Small Intestine *in situ* (1 mg./kg. intravenous injection)

末梢血管に及ぼす作用：Krakow-Pissemanski 法によつて家兎の耳殻血管に対する影響をしらべた処、還流ゴム管内にカイニン酸の 1% 溶液 0.5 cc を注入すれば最初僅かに拡張するが、暫時の後著明に収縮する。又生体家兎の耳静脈内にカイニン酸を 1~2 mg/kg 注射した時も同様に血管は先ず拡張し、次いで 10~20 分後には反対に収縮する。

子宮筋に対する作用：常法によつて 38° の Locke 液を充した Magnus 装置とモルモットの摘出子宮角の一片を使い実験した。カイニン酸の (1:50,000) 濃度では、単に子宮筋の緊張が弛緩するに過ぎないが、(1:25,000) 濃度以上では一旦弛緩した後徐々に緊張度を増し自動運動も旺んとなる。又 Trendelenburg 法によつて家兎生体子宮に就いて実験した結果は、カイニン酸の 0.5 mg/kg 静注では単に運動を抑制するに過ぎないが、1 mg/kg で子宮は一旦弛緩した後間もなく運動亢進する。

胃運動に及ぼす作用：体重 2 kg 前後の仔犬の胃内に先端にゴム balloon を取付けたカテーテルを口から挿入し、常法によつて胃運動の模様をタンブールを介してキモグラフの煤煙紙上に描かして置き、カイニン酸を

(A) Intact dog

(B) Dog anesthetized with urethane and methylhexital

Fig. 4. Effect of Kainic Acid on Gastric Movement of a Puppy (Balloon Methode, 1~2 mg./kg. subcutaneous injection)

2 mg/kg 皮下注射した処、胃運動は極めて盛んとなり、嘔吐を催す時を思わせる様な劇しさを示した (Fig. 4, A). 次にこの犬にウレタン及びメチルヘキサビタールを皮下注射して麻酔せしめ、前実験同様にカイニン酸を 1 mg/kg 皮下注射した処、前記の様な劇しい胃運動は現われないで却つてその運動の幅を縮小し終いには殆んど停止状態となつた (Fig. 4, B). 即ち中樞を麻酔した犬ではカイニン酸の注射によつて胃運動が盛んにならない事が明らかとなつたので、嘔吐中樞を殆んど欠除していると云われる兎に就いて前記同様にゴム球法で実験した処、カイニン酸の 1 mg/kg の皮下注射で胃運動は却つて抑制せられた。即ちカイニン酸を仔犬に皮下注射した時に現われる嘔吐作用は中樞的な作用であると認められる。

藤沢薬品工業株式会社試験部

Summary

Pharmacological action of kainic acid, the effective principle of *Digenea*, was further examined. Kainic acid does not inhibit the gill respiration of a clam (*Corbicula leana* Prime) or the respiration of the tissues of hog ascaris (*Ascaris suilla*), but inhibits the dehydrogenase action in the muscle. Injection of 1~2 mg./kg. of kainic acid in rabbits inhibited heart motion, damaged the kidney and liver, and affected changes in the blood cell counts of the plasma. In examining the action of kainic acid on smooth muscles, it was found that the vomiting that appears on subcutaneous injection in puppies is the direct action of kainic acid on the smooth muscles and irritation of the vomiting center.

(Received June 21, 1954)

339. 田口胤三, 小島正治：立体化学の研究（第3報*） アルカノールアミン その3 *dl*- ψ -2,4-Dimethyl-5-phenyloxazoline に対するメチル化剤の作用

Tanezo, Taguchi and Masaharu Kojima: Studies on Stereochemistry. III.

Alkanolamines. (3). Action of Methylating Agents on

dl- ψ -2,4-Dimethyl-5-phenyloxazoline.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu**)

前報¹⁾で一般に β -aminoalcohol を N-アチル化した後 oxazoline 体に導き、それにアルキル化剤を作用させれば N-monoalkylation が円滑に行われるという次のような β -aminoalcohol の新しい N-monoalkylation について報告した。

そしてもし β -aminoalcohol が C_α, C_β による diastereomer である場合は、中間に生成する N-alkyloxazolium 塩を無水の状態 (乾燥 AcOH + 無水 AcONa) で処理するか、含水状態で処理するかによつて inversion せしめるか、retention で留めるかの希望を任意に調節出来ることも併せて報告した。本報の目的は二つある。第

* 第2報：本誌 74, 1133 (1954).

** Katakasu, Fukuoka.

1) Pharm. Bull. (Japan) 1, 325 (1953).