UDC 577.173.7.04 : 547.565.2

136. 植木 寛, 林 清五郎: キノン誘導体のインシュリン, グルカゴン, インシュ
リナーゼにおよぼす影響 (第3報^{*1}) キノン誘導体の
インシュリナーゼにおよぼす影響

Hiroshi Ueki and Seigorō Hayashi: Influence of Quinone Derivatives on
Insulin, Glucagon, and Insulinase. III. Influence of
Quinone Derivatives on Insulinase.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Kumamoto^{*2})

Addition of quinone monoöxime methyl ether into the insulinase extract and subcutaneous injection of this solution after allowing to stand for 24 hours resulted in strong inhibition of hyperglycemic action of the insulinase extract. Insulin-decomposing action of this extract was also inhibited by quinone monoöxime methyl ether. It was assumed that the following two actions worked synergetically as the action mechanism of quinone monoöxime methyl ether: (1) The quinone compound protected the insuline molecule to prevent its decomposition by the insulinase, and (2) the quinone compound acted directly on the insulinase enzyme to inhibit the decomposition of insulin.

(Received July 18, 1961)

すでに第1¹⁾, 2報^{*1}でインシュリン, グルカゴンに対してキノン類が著明な影響を持つことを述べたが, さらにインシュリンの血糖下降作用と重大な関係を持つといわれているインシュリナーゼに対しても, グルカゴンの場合と同様な効果を有することが予想される. インシュリナーゼは Mirsky 等²⁾により提唱され, そのインシュリン分解作用の至適 pH は 7.6~8.0 で一定量のインシュリンを用いた場合, その分解度と肝抽出液の上澄量との間には直線的関係が成り立つといわれている. しかしインシュリナーゼの本質および血糖下降作用のあるスルファニル尿素剤との関係^{3~5)} についての見解は一定していない. 著者等は肝全体の抽出液を用いて, その中に含まれる一種またはそれ以上のインシュリン分解酵素に対して, キノン誘導体がインシュリン, グルカゴンの場合のように終局的には血糖下降作用の増強の方向に作用するか否かについて実験を試みた.

実験材料ならびに実験方法

動物: 第1報¹⁾と同様, ウサギは 2.5~3.0 kg のものを用い, 実験前 12 hr 絶食させた.

薬物: i) インシュリナーゼ抽出液³⁾. 新鮮な豚の肝臓に約2倍量の 0.02N NaHCO₃ を加え, ミキサーにかけて 4000 rpm, 30 min 再三遠沈. 上層の懸濁液にインシュリナーゼが含有されており, その 1 cc/kg を皮下に注射すると 5 hr にわたって最高 130 mg% の血糖上昇作用を示した.

ii) インシュリン (清水製薬製品). 第1報¹⁾と同様 20 U/cc.

iii) quinone monoöxime methyl ether (QM). 滅菌蒸留水に溶解して 1 mg/cc とした.

混合液の作成: 混合放置は常に 1° で行ない, 混合比はその都度示した.

実験方法: まずインシュリナーゼ抽出液の血糖上昇作用におよぼす QM の影響をしらべ, ついでこのインシュリナーゼ抽出液のインシュリン分解作用におよぼす QM の影響を検討した. 投与方法はいずれもウサギ背部皮下注射によりまた血糖測定法は第1報¹⁾同様 Hagedorn-Jensen 氏法⁶⁾を用いた.

実験結果

結果の現わし方はすべて第1報¹⁾と同様である.

インシュリナーゼ抽出液におよぼす QM の影響 インシュリナーゼ抽出液 1 cc/kg を皮下投与すると 1.5 hr 後 130 mg% に血糖は上昇し, 5 hr 後 なお 115 mg% であった. この抽出液に QM を 2 mg/kg 混合し

*1 第2報: 本誌 82, 654(1962).

*2 Ōemachi, Kuhonji, Kumamoto.

1) 植木, 林: 本誌 82, 648(1962).

2) I. A. Mirsky, *et al.*: Arch. Biochem. Biophys. 20, 1(1949).

3) 小坂, 他: 総合臨床 6, 5(1957).

4) I. A. Mirsky, *et al.*: Metabolism 5, 156(1956).

5) M. Vaughan: Science 123, 885(1956).

6) “第6改正日本薬局方注解” 791(1952) 南江堂.

24 hr 後投与すると, 3 hr で 110 mg% とピーク上昇値を示し, これは 5 hr 後もほぼ同じ程度の値を示したが著しく上昇効果を抑制した (Fig. 1).

Fig. 1.
Influence of Quinone Monooxime methyl ether (QM) on Blood Sugar Increasing Action of Insulinase Extract (mean of 5 rabbits)

— insulinase extract (1 cc./kg.) alone
- - - mixture of insulinase extract (1 cc./kg.) and QM (2 mg./kg.), injected after 24 hr storage

インシュリナーゼ抽出液のインシュリン分解作用におよぼす QM の影響 インシュリナーゼ抽出液 1 cc/kg にインシュリン 0.4 U/kg を混合投与するとその血糖下降作用を完全に破壊し, 逆に投与後 3 hr で 110 mg%, 5 hr で 120 mg% 程度血糖を上昇させる. これにさらに同時に QM を 0.4 mg/kg 混合して投与するとインシュリナーゼのインシュリン分解作用を抑制して, 僅かではあるがインシュリンの降下作用を発現させた. これは QM のインシュリンへの直接結合か, または分解防止か, それともインシュリナーゼ分子へ結合してその作用を抑制したかはわからぬが, いずれにしても血糖下降作用の増強という方向に働くことが充分認められた (Fig. 2).

Fig. 2.
Influence of QM on Inhibition of Blood Sugar Decreasing Action of Insulin by Insulinase Extract (mean of 5 rabbits)

- - - mixture of insulinase extract (1 cc./kg.) and insulin (0.4 U./kg.), injected immediately after mixing
— mixture of insulinase extract (1 cc./kg.), insulin (0.4 U./kg.) and QM (0.4 mg./kg.), injected immediately after mixing

考 察

インシュリナーゼと QM を混合後, 24 時間, 1° に放置した場合, その血糖上昇作用は著しく抑制された. これにさらにインシュリンを組み合わせると, そのインシュリン分解作用をしらべると, 確かに QM で抑制されインシュリンの血糖下降作用が若干発現した. この QM の作用機構として考えられることは, 1) QM がインシュリン分子を保護して, インシュリナーゼのインシュリン分解作用を防いだ, 2) QM がインシュリナーゼ酵素に直接働いてインシュリン分解力を減弱させた. 以上の 2 通りであるが, 著者等は QM がインシュリン分子に対して直接作用を有することはすでに第 1 報で明らかであり, さらに QM 単独投与では体内の諸酵素に影響を与えて血糖下降作用を現わさないがインシュリナーゼと QM を混合して 24 時間放置後投与したとき上昇作用の抑制を現わすことから恐らく 1) および 2) の機構が共同して作用するものと考えられる.

結 論

インシュリナーゼに及ぼす quinone monooxime methyl ether (QM) の影響について実験し, 次の結論を得た.

- 1) インシュリナーゼ抽出液に QM を混合し, 24 時間, 1° に放置するとその血糖上昇作用は強く抑制された.
- 2) インシュリナーゼ抽出液に QM を加えるとインシュリナーゼのインシュリン分解作用が著しく抑制された.
- 3) QM がインシュリナーゼで未分解のインシュリンの作用を増強したため血糖の若干の降下があつたという可能性も考えられた.

稿を終るにあたり種々御助言をいただいた加瀬教授ならびに教室員の御協力に感謝する.