93. 青沼 繁, 浜 堯夫, 川端常樹, 阿部浩子, 奥井正雄^{*1}: 心臓の研究(第8報^{*2})有効物質の心筋への ^{32}P とり込み減少作用機構とその生理化学的性質

Shigeru Aonuma, Takao Hama, Tsuneki Kawabata, Hiroko Abe, and Masao

Okui^{*1}: Studies on Heart. VIII^{*2}. Decreasing Effect of the EffectiveSubstance from Heart Extract on ^{32}P -Uptake into Myocardium,
and its some Physiolo-chemical Properties.(School of Pharmacy, Osaka University^{*1})

Chemical nature of cardiac hormone was examined and the presence of factors inhibiting and promoting cardiac movement was revealed. Of these factors, the one effective in inhibiting the cardiac movement was found to decrease the incorporation of ^{32}P into cardiac muscles and this incorporation mechanism was examined in the present work.

This factor decreases the incorporation of ^{32}P into the acid-soluble phosphorus compounds and phosphoprotein fraction in rat myocardium, increases the incorporation of ^{32}P into the phospholipid and nucleic acid fractions, and decreases such incorporation into the myocardium as a whole. This point was examined in connection with phosphoric acid metabolism and it was found that this substance increases oxygen consumption of myocardium slice, decreases P/O ratio in myocardial mitochondrion, increases the serum alkaline phosphatase activity, decreases blood citric acid and serum iron, and decreases the stored-type iron in iron phosphate. Organ weight is also decreased but arginase activity in such organs is increased. The substance had no effect on inorganic phosphorus in the serum, serum calcium, and plasma creatinine phosphorus.

(Received September 20, 1963)

著者等は心筋中に存在し, 心臓自動運動に関与し, 心筋エキスとして広く臨床上に利用されている心臓ホルモンの化学的実態の解明を目的として研究を進め, 前報までに心筋中には, 摘出心臓還流法による薬理学的所見上, 心臓機能に抑制的に作用する物質と促進的に作用する物質の二因子が存在することを明らかにした.¹⁻⁴⁾ とくに抑制性有効因子に関し化学的にその一端を明らかにしてその一成分として, アンゼリンが存在することを認めた.⁴⁾ このような化学的研究とともに心臓ホルモンの特異的生物反応を検索中, 抑制性有効物質は ^{32}P (正磷酸) の心筋中へのとり込みを減少させることを認め,⁵⁾ 八木-Straub 試験および家兎血圧試験との併用でこの物質に特異的である生物学的検定法に應用できることを⁶⁾ 報告した。

本報においては, 第3報³⁾ の方法で牛心筋から抽出した, N, 6.50; P, 0.025 の抑制性有効物質を使って ^{32}P 心筋とり込み減少作用機構の一端を追求した. すなわち心筋中の燐化合物を分画し, そのそれぞれの減少効果を測定し, さらにこの現象に関係すると考えられる二, 三の生理化学的性質その他を検討した。

実験方法

心筋の燐化合物分画 体重 200 g. の雄シロネズミを 3 匹 1 群として 2 群作り, 第5報の方法⁵⁾ を使って, そのうちの 1 群にはエーテル麻酔下で各シロネズミに有効物質 5 mg. を 0.5 ml. の水溶液として股静脈内に投与した. 投与後直ちに反対側の股静脈に ^{32}P 31.5 μC をオルト燐酸の形で 0.5 ml. の生理食塩水溶液としてさらに投与した. 他の 1 群には有効物質をのぞき, 他はまったく同様に処理して対照群とした。

^{*1} 6-5, Toneyama, Toyonaka, Osaka.^{*2} 本報の一部は日本薬学会第82年年会で発表 (1962, 11 静岡); 第7報: Endocrinol. Japonica, 7, 57 (1960).

1) S. Aonuma, T. Hama: 薬学研究, 30, 323 (1958).

2) Idem: Endocrinol. Jap., 5, 247 (1958).

3) Idem: Ibid., 5, 251 (1958).

4) 青沼, 浜, 稲本, 中川: 本誌, 79, 1429 (1959).

5) 青沼, 浜: 本誌, 79, 1436 (1959).

6) T. Hama: Endocrinol. Jap., 7, 57 (1960).

^{32}P 投与後 2 hr. 目に撲殺して、すみやかに心筋を分離し、秤量後、冷却下約 5 ml. の冷水でホモジネートとした。Schneider の方法⁷⁾ で心筋ホモジネート中の磷酸化合物を酸可溶性磷、脂質磷、核酸磷および蛋白磷に分画した。各分画は 10N H_2SO_4 と 30% H_2O_2 で湿性灰化後、一定量となして、一部を放射能測定試料に調製した。また一部をとり含有総磷量を Fiske-SubbaRow 法⁸⁾ で測定して、比放射能を磷 μg . あたりの c.p.m. で算出した。放射能の測定はフィリップス社製 G-M 計数管で行なった。

心筋の酸素吸収試験 体重 200 g. の雄シロネズミを撲殺後直ちに心筋を取り出し、氷冷下井阪-柴田法⁹⁾ でスライスとする。ワールブルグ検圧器を用い、主室には 0.2~0.5 mm. のスライス 50 mg. と Krebs-Ringer 磷酸緩衝液 1.0 ml. および 0.2% ブドウ糖溶液 0.5 ml. を入れ、側室には Krebs-Ringer 磷酸緩衝液 0.5 ml. もしくはこれを溶媒として本有効物質を溶液として入れた。副室には 15% KOH 0.5 ml. を用い、空気を気相として測定した。

酸化的磷酸化 24 hr. 水のみを与えた体重 200 g. の雄シロネズミ 4 匹の心筋ミトコンドリアを Schneider 法¹⁰⁾ で調製し、Cross 等¹¹⁾ の方法に順じて酸素吸収および無機磷酸の減少を測定した。なおヘキソキナーゼは今本-奥貫法¹²⁾ でパン酵母より調製した。無機磷の定量は Youngburg-Youngburg 法¹³⁾ で 660 $\mu\mu$ を用い比色した。

血清アルカリ性フォスファターゼ活性、血清無機磷量、血漿クレアチン磷量、血清カルシウム量、血液クエン酸量 体重 2 kg. 前後の雄家兎を用い、本物質の水溶液を耳静脈内に投与して、経時的に耳静脈より採血して、血清アルカリ性フォスファターゼ活性は Bodansky 法¹⁴⁾、血清無機磷量は Fiske-SubbaRow 法⁸⁾、血漿クレアチン磷量は高橋法¹⁵⁾、血清カルシウム量は Clark-Collip の変法¹⁶⁾ および血液クエン酸量は Buffa-Peters の改良法¹⁷⁾ で測定した。

鉄代謝におよぼす影響 体重 2 kg. の雄家兎を用い、著者等がすでに報告した操作法¹⁸⁾ により、血清鉄、血液鉄および貯蔵鉄を測定した。貯蔵鉄はフェリチン鉄分画およびヘモジデリン分画に分けて測定した。

アルギナーゼ活性 体重 20 g. の雄ハツカネズミを用い、飼料を一定にして 5 匹 1 群として用いた。対照群は生理食塩水 0.5 ml. を、検体投与群は有効物質 1 mg. を 0.5 ml. の生理食塩水溶液として、連続 5 日間皮下注射した。6 日目に Et_2O 麻醉下大動脈切断で写血して直ちに各臓器を取り出して、洗浄後冷却下 50 倍の 0.85% 食塩水で 2 min. ホモジナイズして酵素活性試験液とした。アルギニンを経質に Van Slyke の方法¹⁹⁾ で活性を測定し、活性度は Van Slyke および Archibald の単位¹⁹⁾ で表現した。

実験結果

^{32}P の心筋の各磷酸分画への分布に対する影響 本物質 5 mg. の投与で、Table I に示すごとく、 ^{32}P のとり込みは酸可溶性磷および蛋白磷分画で減少し、脂質磷および核酸磷分画で増加する。しかし全心筋についてはすでに著者等が認めているように^{5,6)} 投与量に対する分布比で 33.4% 減少、心筋 100 mg. について 22.5% 減少、また比放射能では 9.6% 減少し、本物質による減少効果を再確認した。なお本実験において分画操作を行わず、第 6 報⁹⁾ と同様に全心筋について直接測定すると 35.3% の減少を認めた。全心筋についての減少効果は主として酸可溶性磷の減少に基づいている。磷含有量も ^{32}P 分布量と同様に酸可溶性および蛋白磷分画で減少し、脂質および核酸磷分画では増加する。比放射能では脂質磷分画は変わらないが、その他の分画では増加を示した。とくに核酸磷分画では著しい。 ^{32}P の各分画への分布は、全心筋を 100 として比較すると、対照群では酸可溶性、蛋白、脂質、核酸の順であるのに対し、投与群では酸可溶性、脂質、核酸、蛋白の順と変わり、その割合も明らかに異なっている。本物質は各分画にそれぞれ異なった作用をおよぼしていることは明らかである。

心筋スライスの酸素吸収におよぼす影響 Table II に示すごとく、本条件下では O_2 吸収量が非常に少なく、新鮮組織重量についての Q_{O_2} は 2~3 程度であった。しかし心筋 50 mg. あたり本物質 10 γ の添加では約 20%, 1 mg. の添加では約 60% 吸収量を増加することを認めた。また ATP を同時に 6 mmole/L. まで反応液に添加して影響を調べたが効果は認められなかった。しかし八木-Straub 法において心臓還流液中に ATP を加

7) W.C. Schneider : J. Biol. Chem., **161**, 293 (1945).

8) C.H. Fiske, Y. SubbaRow : *Ibid.*, **66**, 375 (1925).

9) 井阪, 柴田 : 化学の領域, 増刊 **13**, 164 (1954).

10) W.C. Schneider : J. Biol. Chem., **176**, 259 (1948).

11) R. Cross, G. Covo, J. Taggart : *Ibid.*, **177**, 655 (1949).

12) 今本, 奥貫 : 化学の領域, 増刊 **20**, 40 (1955).

13) G.E. Youngburg, M.V. Youngburg : J. Lab. Clin. Med., **16**, 158 (1930).

14) A. Bondansky : J. Biol. Chem., **101**, 98 (1933).

15) 高橋 : 生化学, **26**, 690 (1955).

16) Clark-Collip : J. Biol. Chem., **63**, 461 (1925).

17) 倉富, 細谷 : 生化学, **27**, 72 (1955).

18) 青沼, 浜, 菅田 : 生化学 **30**, 671 (1958).

19) D.D. Van Slyke, R.M. Archibald : J. Biol. Chem., **165**, 293 (1946).

TABLE I. Distribution of ^{32}P in Rat Myocardium

Fraction	Incorporation ($\frac{\text{uptake counts}}{\text{injected counts}} \times 100$)		Distribution ($\frac{\text{each fraction}}{\text{whole myocardium}} \times 100$)	
	C ^{a)}	T ^{b)}	C	T
Whole myocardium	0.4543 $\pm$ 0.0627	0.3026 $\pm$ 0.0451	100	100
Acid-soluble phosphorus compd.	0.4367 $\pm$ 0.0592	0.2852 $\pm$ 0.0451	96.18 $\pm$ 0.30	94.00 $\pm$ 0.96
Phospholipid	0.0052 $\pm$ 0.0015	0.0068 $\pm$ 0.0021	1.28 $\pm$ 0.50	2.31 $\pm$ 0.82
Nucleic acid	0.0029 $\pm$ 0.0014	0.0059 $\pm$ 0.0018	0.58 $\pm$ 0.23	2.10 $\pm$ 0.76
Phosphoprotein	0.0095 $\pm$ 0.0037	0.0047 $\pm$ 0.0007	1.96 $\pm$ 0.53	1.59 $\pm$ 0.28

Fraction	c.p.m./100 mg. of tissue		Phosphorus content ($\mu\text{g.}$) 100 mg. of tissue		Specific activity (c.p.m./ $\mu\text{g.}$ of P)	
	C	T	C	T	C	T
Whole myocardium	1852.3 $\pm$ 194.5	1435.0 $\pm$ 192.8	66.1 $\pm$ 6.8	56.5 $\pm$ 6.0	28.2 $\pm$ 2.6	25.5 $\pm$ 2.3
Acid-soluble phosphorus compd.	1780.9 $\pm$ 184.2	1351.9 $\pm$ 193.8	39.5 $\pm$ 2.4	26.7 $\pm$ 6.2	44.9 $\pm$ 2.3	52.5 $\pm$ 4.1
Phospholipid	21.8 $\pm$ 6.9	32.6 $\pm$ 10.4	15.8 $\pm$ 4.3	18.0 $\pm$ 3.4	1.8 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.6
Nucleic acid	11.6 $\pm$ 5.3	28.0 $\pm$ 8.4	6.3 $\pm$ 0.5	9.0 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 1.2
Phosphoprotein	38.0 $\pm$ 13.6	22.5 $\pm$ 3.5	4.5 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 0.9	8.0 $\pm$ 1.5	9.9 $\pm$ 2.9

(mean $\pm$ standard error)

a) Control group.

b) Treatment.

TABLE II. Effect on Oxygen Consumption by Rat Myocardium Slice

	Control I	Control II	Addition dose of the effective substance		
			1 $\mu\text{g.}$	10 $\mu\text{g.}$	1 mg.
Q_{O_2} (by wet tissue)	1.52 $\pm$ 0.17 ^{a)}	1.77 $\pm$ 0.17	1.89 $\pm$ 0.10	2.17 $\pm$ 0.15	2.87 $\pm$ 0.19
Increasing per cent	—	0	6.2	22.6	62.1

a) Standard error.

Reaction mixture contained 1.0 ml. of Krebs-Ringer phosphate buffer, and 0.5 ml. of 0.2% glucose solution (control I: without glucose), and 50 mg. of slice in main chamber; the effective substance in 0.5 ml. of Krebs-Ringer phosphate buffer in side arm. Gas phase, air; Temperature, 37°; Preincubation, 15 min. Addition of ATP was not effective up to 6 mmole/L.

TABLE III. Effect on Mitochondrial Oxidative Phosphorylation of Rat Myocardium

	O_2 Consumed (μ atoms)	Inorganic phosphate disappeared (μ moles)	P/O ratio
Control	2.79	2.80	1.00
Addition of 2 mg. of the effective substance	2.43	1.41	0.58

Reaction mixture (2 ml.) contained each 0.2 ml. of 0.01M ATP, 0.01M MgSO_4 , 0.3M phosphate buffer at pH 7.4, 0.5M succinic acid, 0.4M glucose, 5×10^{-4} M cytochrome C, 10 mg./ml. hexokinase, and 0.3 ml. of 0.25M KCl, 0.2 ml. of 0.2M NaF, 0.1 ml. of H_2O or sample soln. and 1.0 ml. mitochondrial suspension in 0.25M sucrose soln. (1 ml. = 0.75 g. wet tissue) in main chamber; and 0.5 ml. of 87.5% trichloroacetic acid in side arm. Gas phase, air; Temperature, 37°; Preincubation, 10 min.; Reaction, 20 min.

えて共存効果を検討した結果では ATP 1 μ mole の共存で有効物質の心臓運動抑制効力を増強することを認めている。

心筋ミトコンドリアの酸化的燐酸化におよぼす影響 Table III に示すごとく、本実験条件で 20 min. の反応では、 O_2 吸収量および無機燐酸消費量はともに減少した。しかし P-O 比についてみると、無機燐酸消費量の減少の方がはるかに O_2 吸収量の減少より著しいため、対照が 1.00 であるのに対し、本物質の 2 mg. の添加では 0.58 に半減した。

Fig. 1. Effect on Rabbit Serum Alkaline-Phosphatase Activity

血液クエン酸量におよぼす影響 体内の燐酸カルシウム代謝と密接に関係するクエン酸に関し血液中のクエン酸量に対する比較的短時間の影響を検討した。Table IV に示すごとく対照群でも注射後 30 min. から 1 hr. で直前値を約 30% 増加し、4 hr. 後に回復するが、本物質 1 mg. の投与では対照群と同様の傾向を示す。しかしその増加率は低く、2 hr. 目では対照群の半分以下の増加にとどまる。またその回復は遅く、4 hr. 後では対照群と比較して約 2 倍の増加状態を示している。

Table IV. Effect on Blood Citric acid Level of Rabbit

Group	Percentage of variance ^{a)} After injection (hr.)		
	1/2	2	4
Control	28.9 $\pm$ 17.4%	30.4 $\pm$ 25.5%	6.2 $\pm$ 2.1%
Treatment ^{b)} (1 mg./rabbit)	20.4 $\pm$ 14.9	13.9 $\pm$ 4.3	12.0 $\pm$ 0.2
$\frac{\text{Treatment}}{\text{Control}} \times 100$	70.6%	45.7%	193.5%

(mean $\pm$ s.e.)

a) $\frac{\text{Value of each time-value of zero time}}{\text{Value of zero time}} \times 100$

b) Intravenous injection

鉄代謝におよぼす影響 燐代謝に影響をおよぼすことから、その他の無機質代謝におよぼす影響を検討したところ鉄代謝に影響をおよぼすことを認めた。3 匹の家兎に本物質の大量の 250 mg. を水溶液として静脈内に投与すると、Fig. 2 に示すごとく、注射後 4~6 hr. 目に血清鉄を著しく増加する。さらに実験期間中摂取鉄量を 1 日 16~18 mg. とした一定飼料で飼育した雄家兎に、5 日間連日本物質 250 mg. を静脈内注射し、6 日目に撲殺して、血液鉄および貯蔵鉄 (フェリチン分画とヘモジデリン分画) とに分けて鉄含量を測定した。血液鉄は対照群が 14.6 $\pm$ 1.26 mg.% に対し、本物質投与群は 18.0 $\pm$ 1.91 mg.% で著明な影響は認められなかった。貯蔵鉄

血清アルカリ性フォスファターゼ活性におよぼす影響

Fig. 1 に示すごとく、対照家兎では活性の減少が認められるが、本物質 5 mg. を投与すると、この対照の減少効果は阻止される。注射後 2 hr. 目で対照と比較すると、その活性は 3 倍以上も対照群に比較し増加している。10 mg. を投与すると活性は直前値を維持している。

血清無機燐量、血漿クレアチン燐量および血清カルシウム量におよぼす影響

本物質が燐酸代謝に影響をおよぼしていることは明らかになったが、しかし血清中の無機燐量に対しては影響が認められない。家兎に 5 mg. を投与すると、直前値が 4.03 $\pm$ 0.31 mg.% であるのに対し、30 min. 後、1 hr. 後、2 hr. 後、3 hr. 後でもそれぞれ 4.02 $\pm$ 0.31, 3.86 $\pm$ 0.26, 4.03 $\pm$ 0.28, ならびに 4.18 $\pm$ 0.32 mg.% の値を示した。血漿クレアチン燐量は 1 mg.% 前後の値でばらつき影響を見いだせなかった。燐酸代謝と密接に関係する血清カルシウム量は本物質 2 mg. の投与で、直前値平均 13.28 mg.% であるのに対し、4 hr. 後、6 hr. 後、8 hr. 後にそれぞれ 10.9 $\pm$ 4.60, 12.3 $\pm$ 6.25 ならびに 18.7 $\pm$ 0.37% 減少したが、ばらつきが大きく有意な影響は認められなかった。

Fig. 2. Effect on Serum Iron Level of Rabbit

3 Rabbits, intravenous injection (250 mg./rabbit)

に関しては Table V に示すごとく、本物質の投与で肝、腎、脾および心のフェリチン鉄、ヘモジデリン鉄ともに減少する。この減少傾向はフェリチン分画の方が著しく、また肝および脾が強く影響される。腎および心のヘモジデリン鉄にはあまり影響が認められない。なお有効物質 250 mg. の大量注射を家兎に行なうと、直ちに一過的な耳殻血管の著しい拡大と、一時的な心臓動季の亢進が認められる。

臓器重量ならびに臓器中アルギナーゼ活性におよぼす影響 Kochakian らはホルモンの影響は蛋白同化作用のある場合にはとくに臓器中に含まれるアルギナーゼ活性に強くあらわれることを認めている。^{20,21)} そこで本物質の生理化学的作用の解明の一つの手掛りとして、臓器重量とそのアルギナーゼ活性におよぼす影響を検討した。Table VI に示すごとく、本物質の連続投与はハツカネズミ顎下腺、腎および肝を萎縮し、5% の危険率で有意に顎下腺および肝の重量を減少する。しかし含有されるアルギナーゼはその活性を増大し、全活性でも、また単位重量当たりの活性でも、1% の危険率で非常に有意に顎下腺および肝での活性は増大する。

TABLE V. Effect on Hemosiderin-Fe and Ferritin-Fe in some Organs of Rabbit

Organ	Group	Hemosiderin-Fe		Ferritin-Fe	
		Content (mg.)	Concentration (mg., %)	Content (mg.)	Concentration (mg., %)
Liver	C ^{a)}	4.11±0.765	4.3±1.50	1.80±0.160	2.3±0.04
	T ^{b)}	1.73±0.150	1.9±0.26	0.43±0.059	0.5±0.05
Kidney	C	0.36±0.060	1.7±0.31	0.26±0.009	2.0±0.64
	T	0.27±0.011	1.6±0.07	0.12±0.032	0.7±0.18
Spleen	C	0.15±0.025	13.9±4.54	0.11±0.010	10.4±2.63
	T	0.11±0.022	8.0±2.62	0.08±0.020	6.0±2.13
Heart	C	0.13±0.005	3.0±0.33	0.07±0.015	1.5±0.36
	T	0.14±0.010	2.4±0.12	0.07±0.019	1.2±0.42

a) C: Control group.

b) T: Treatment.

TABLE VI. Effect on Arginase Activities in Mouse Submaxillary Gland, Kidney, and Liver and their Weights

		Group	Treatment mg./day/mouse	Submaxillary gland	Kidney	Liver
Arginase activity	total activity	C ^{d)}	0	0.067±0.017 U	1.22±0.21 U	174±26 U
		T ^{e)}	1.0	0.176±0.016 ^{b)}	1.42±0.19	310±22 ^{b)}
(Archibald unit)	specific activity (U/g.)	C	0	0.96±0.18	4.50±0.69	161±5
		T	1.0	3.15±0.47 ^{b)}	5.28±0.59	385±44 ^{b)}
Weight of organ		C	0	69.5±2.21 mg.	280±20.0 mg.	1.06±0.035 g.
		T	1.0	56.7±3.49 ^{a)}	267±16.3	0.83±0.078 ^{a)}

mean±s.e.

a) Significant difference ($P: 0.05$)

b) Significant difference ($P: 0.01$)

c) Subcutaneous injection in saline solution for 5 days.

d) C: Control group.

e) T: Treatment.

20) C.D. Kochakian: J. Biol. Chem., **161**, 115 (1945).

21) C.D. Kochakian, B.R. Endahl, H.D. Hall: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **89**, 289 (1955).

考 察

^{32}P を用いた実験結果では比放射能の大きな酸可溶性リンおよび蛋白リン分画で含有量と ^{32}P 分布量がともに減少し、比放射能の小さい脂質および核酸リン分画でともに増加している。この事実を各分画でのリンのとり込みと脱離の観点で考えると、酸可溶性分画および蛋白分画では比放射能は増大するから、これらの分画ではリン代謝が促進されるとともにリン脱離が増加していると考えられる。このことはアルカリ性フォスファターゼ活性の増大ということと矛盾しない。脂質分画では逆にリンのとり込みが増大したと考えられる。核酸リン分画はとり込みも増大するが、脂質分画と比較するとリンの脱離も促進されており、もっとも強く本物質の影響を受けていると考えられる。この点は全心筋への分布を 100 とした各分画への分布比からも明らかである。すでに認めている本物質の全心筋中への ^{32}P のとり込み減少作用^{5,6)} は ^{32}P 分布量の大部分をしめる酸可溶性リン分画での ^{32}P のとり込み減少により発現されたものである。したがって本物質の心筋への ^{32}P とり込み減少作用の検出には原理的に比放射能ではなくて、 ^{32}P 分布量の減少効果を測定するべきと考えられる。

本物質は心筋ミトコンドリアの酸化的リン酸化において、主としてリン酸摂取に影響して P-O 比を半減し、また血清アルカリ性フォスファターゼ活性をある限度内で増加する。また同様に血液クエン酸含量を減少する。したがって血清無機リン量、血漿クレアチンリン量および血清カルシウム量には著明な影響を示さないが、なおリン代謝に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。心臓運動に対して作用する“いわゆる心臓ホルモン”因子としての本有効物質の作用が、筋肉収縮のエネルギー生成系と密接に関係するリンを介して認められることは充分納得できるものである。とくにリン代謝への影響が知られているアンゼリンが有効成分として認められた⁴⁾ ことと関係して非常に興味深い。

また二次的な作用の結果かも知れないが、鉄に本物質の影響が見いだされたことは、貯蔵鉄がリン酸化鉄の形で蛋白質と結合していることから考えて、やはりリン代謝への影響が鉄を介して認められたとも考えられる。

さらに臓器重量の減少は単なる萎縮か成長の阻止であるかは明らかでないが、細胞分裂と核酸リンとの関係を追うとやはりリン代謝に原因があるかも知れない。臓器重量の減少にもかかわらずアルギナーゼ活性の増大を認めたが、活性化されたものもしくは酵素蛋白の増加によるものかは明らかでない。しかし臓器重量の減少からだけ考えると何らかの機作で活性化されたものと考えられる。

以上の諸結果から、本物質の作用機構が全く解明されたとはいえないが、心臓機能抑制とリン代謝との関係につき興味ある緒口をつかみ得たものと信ずる。

結 論

(1) 心機能抑制性有効物質は、シロネズミ心筋中への ^{32}P (リン酸) とり込みにおいて、酸可溶性リン分画および蛋白リン分画で減少させ、脂質分画および核酸リン分画で増加させ、全体として減少させる。比放射能では脂質分画以外の各分画で増加させるが、全心筋については前と同様減少させる。

(2) 本物質はシロネズミ心筋スライスの酸素消費を増加し、心筋ミトコンドリアの P-O 比を半減する。

(3) 本物質は家兎血清アルカリ性フォスファターゼ活性を増加し、血液クエン酸量を減少する。血清無機リン、カルシウムおよび血漿クレアチンリン量には著しい影響を示さない。

(4) 本物質は家兎血清鉄量を増加し、一方肝、腎、脾および心など臓器中に貯蔵された鉄、すなわちフェリチン鉄およびヘモジデリン鉄量を減少する。

(5) 本物質の連続投与ではハツカネズミ顎下腺および肝の臓器重量を 5% の危険率で有意に減少する。しかしこの減少は蛋白同化作用の抑制とはいえず、たとえば両臓器中のアルギナーゼ活性は 1% の危険率で増加している。