薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (8) 703 ~ 709 (1965)

UDC 615.361.814.3

107. 青沼 繁, 三村 務, 奥井正雄, 森 襄, 笹原邦宏: 下垂体後葉ホルモンの
研究 (第6報^{*1}) 下垂体後葉ホルモンと甲状腺ホルモン
関連化合物の子宮収縮拮抗反応^{*2}

Shigeru Aonuma, Tsutomu Mimura, Masao Okui, Jo Mori, and Kunihiro

Sasahara: Studies on Posterior Pituitary Hormones. VI.

The Effects of Thyroidhormone Related Compounds
upon the Uterine Inhibitory Responses to
Posterior Pituitary Hormones.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University^{*3})

Examinations were made on the antagonism between oxytocin and 64 kinds of amino acids, amines, peptides, and phenolic compounds. It was found that *l*-thyroxine, triiodo-*l*-thyronine, *l*-diiodotyrosylglycine, *l*-tyrosyltyrosine derivatives, and a few phenolic compounds were antagonistic to the uterus-contracting action of oxytocin, vasopressin, serotonin, and urinary oxytocic substance when examined by the excised rat uterus, and that pretreatment with these compounds and thyroidectomy increased the wave height of contraction and the amount required for antagonism. When using excised uterus of a guinea pig, thyroxine was antagonistic but not diiodotyrosylglycine or tyrosine ethyl ester, and the contraction was effected by 2,4-dinitrophenol, all indicating difference according to animal species. Thyroxine was found to antagonize the anaphylaxie contraction of guinea pig uterus. Examination was also made on the antagonistic action with serotonin, using the ileum of a rat and a guinea pig, and it was found that phenolic compounds and *l*-tyrosyltyrosine derivatives were antagonistic with both animals, while thyroxine was antagonistic when using a rat ileum and not with guinea pig ileum. From these facts, it was considered that thyroidal hormone and compounds related to it must be taking some part, in some form, in the contraction mechanism of smooth muscles.

(Received February 1, 1965)

横紋筋の収縮機構に関して生理化学的研究が最近さかんに行なわれ、とくに甲状腺機能との関係もだんだん明らかになり、甲状腺機能が亢進した場合には筋肉の萎縮、低下した場合には筋強直が認められることが知られている。¹⁾ 一方、平滑筋は一般にその代謝活性が低く、研究が困難なことから収縮機構および甲状腺機能との相関性も明らかでない。著者等は子宮収縮剤、とくに下垂体後葉ホルモンの研究を行なってきたが、本報文では平滑筋の収縮機構、オキシトシンの作用機序、子宮筋の特異性、著者等がすでに報告している尿中子宮収縮物質²⁻⁴⁾ (urinary oxytocic substance) とオキシトシンの異同性などの解明のため、すでに合成し、報告⁵⁾ しているオキシトシン関連ペプチドおよびその関連化合物、石田⁶⁾ によってオキシトシンと拮抗性を示すと報告されているフェノール性化合物、各種アミノ酸、アミンのうちから 64 種の化合物を選び出し、平滑筋収縮剤であるオキシトシン、セロトニン、尿中子宮収縮物質との拮抗反応をシロネズミ、モルモットの子宮と腸管を用いて検討した。また Schultz-Dale 反応によるモルモットアナフィラキシー子宮収縮反応での拮抗性をもあわせて調べた。さら

^{*1} 第5報: 薬学研究, 34, 11 (1962).

^{*2} 日本薬学会第 83 年年会 (1963 年 11 月), 第 14 回日本薬学会近畿支部総会 (1964 年 11 月) で講演.

^{*3} 6-5 Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

1) 鎮目: ホルモンと臨床, 4, 1040 (1950).

2) S. Aonuma, K. Inoue, H. Honda: Endocrinol, Japon., 4, 184 (1957).

3) S. Aonuma, K. Inoue, T. Hama: Ibid., 4, 191 (1957).

4) 青沼, 住田, 田中, 柳本, 八十田: 薬学研究, 34, 664 (1962).

5) 青沼, 住田, 浜, 須田: Ibid., 33, 156 (1961).

6) 石田: 本誌, 81, 1722 (1961).

にこれらの検体で前処置したシロネズミ、あるいは甲状腺摘出シロネズミの子宮を用いてその影響を検討したところ、甲状腺ホルモンは平滑筋収縮機構において、下垂体後葉ホルモンと何らかの形で関係があることを示唆する実験結果を得たのでここにあわせて報告する。

実 験 の 部

実験動物 体重 120~140 g. の Wistar 系雌性シロネズミ、および体重 150~200 g. の雌性モルモットを選び子宮収縮試験にはいずれも正常性周期の発情間期のものを用いた。

収縮試験 子宮収縮試験は英局第 8 版のシロネズミ摘出子宮による方法、および日局第 6 版のモルモット摘出子宮による方法に準じ、内容 100 ml. のマグヌスの装置を用いた。腸管収縮試験はシロネズミ、モルモットとも、栄養液として NaCl: 0.8%, KCl: 0.2%, CaCl₂: 0.02%, NaHCO₃: 0.1%, MgCl₂: 0.01%, Na₂HPO₄: 0.005%, ブドウ糖: 0.1% で内容 100 ml. のマグヌスの装置を用い、浴温はシロネズミ 38 ± 0.5°, モルモット 32 ± 0.5° で、いずれも胃から約 8 cm. の部分を 2~2.5 cm. の長さに切り、栄養液でよく洗って内容物を可及的に除いて用いた。

拮抗試験 Gaddum および Votava *et al.* の方法⁷⁻¹⁰⁾ に準じて検体をマグヌス装置中に注入して正確に 5 min. 後に収縮剤を入れた。拮抗しないものは、とくに付記したものの他は 10 mg./dl. の終濃度で拮抗しないものとし、拮抗するものについては、化合物の一定量を入れた後、5 min. 後に収縮剤を入れた時の高さがキモグラフ所見上収縮剤のみの標準の収縮の高さの 10% 以内になる量をもって最少拮抗量とした。検体は 5~10 mg./ml. の水溶液となし、pH を可及的中性付近に調整した。2, 3 の検液が pH 10 ぐらいを示すが、マグヌス注入量を 0.05~1 ml. の範囲としたので、リンゲルの pH にはほとんど影響がないことを確認している。

試 薬 オキシトシン: Hoechst AG “Oxytocin S” (9W 45) 日局脳下垂体後葉標準品で検定して 90 I.U./mg. のもの、および合成オキシトシン 350 I.U./mg. のものを使用。

バソプレシン: 帝国臓器製薬 K.K. (HO 42) 5 Vasopressin U./ml., シロネズミ子宮で 0.8 I.U./ml. の子宮収縮効力のあるもの。

セロトニン: 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate, 和光純薬工業 K.K. (3.10. A. 10884).

尿中子宮収縮物質: 第 5 報¹⁾ の方法によって調製した 200 mU/mg. の子宮収縮効力をもつもの。

サイロキシン: *l*-thyroxine-Na, the British Drug House LTD (829190).

トリヨードサイロニン: 3,5,3'-triiodo-*l*-thyronine-Na, Sigma (24B-0300).

プロゲステロン: 東京化成工業 K.K. (191038).

パロチン: 当教室調製¹¹⁾

モルモットアナフィラキシー反応 抗原としてパロチンを既報¹²⁾ のように Adjuvant 法で体重 150 g. 前後の雌性モルモットに 1 mg./day ずつ 4 日間筋肉内注射し、最後の注射から 3 週間後に発情間期のものを撲殺して子宮収縮試験を行なった。

化合物による前処置法 1 群 3 匹のシロネズミを用い、サイロキシンは 2 mg./day/rat, 3, 5-diiodotyrosyl-glycine と 2, 4-dinitrophenol は 4 mg./day/rat, 3 日間連続皮下注射し、4 日目に撲殺して子宮収縮試験を行なった。この子宮収縮試験を行なう日にシロネズミがちょうど発情間期になるように注射を開始する日を選んだ。

甲状腺摘出シロネズミ 4 匹のシロネズミを常法により甲状腺を摘出し、手術後 5 週間たってから発情間期のものを撲殺して用いた。

実験結果

シロネズミ子宮によるオキシトシンとの拮抗反応 すべてオキシトシン 20 mU/dl. を収縮の標準とし、この用量で異常な収縮反応を示す子宮は除外した。

a) アミノ酸、ペプチド、アミンおよびその誘導体 (とくに指定するもの以外すべて *l*-型である): alanine, β -alanine, aspartic acid, cysteine, cystine, glutamic acid, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, *dl*-threonine, tryptophan, tyrosine, moniodo-tyrosine, diiodo-tyrosine, N-Cbzo-Gly, glycine-Et, glycine-amide, Gly-Tyr, Tyr-Gly, Tyr-Tyr, Tyr-Gly-NH₂, Leu-Gly, Gly-Gly-NH₂, Pro-Leu-Gly, Gly-Pro-Leu, N-Cbzo-Leu-Gly-Et, N-Cbzo-Pro-Leu-Gly-NH₂, N-Cbzo-Pro-Leu-Gly-Et はいずれも 10 mg./dl. 以下の濃度でまったく拮抗性を示さない。この場合には化合物が共存しても収縮

7) J. H. Gaddum: Federation Proc., 12, 320 (1953).

8) J. H. Gaddum, K. A. Hameed: Brit. J. Pharmacol., 9, 240 (1954).

9) J. H. Gaddum, C. O. Hebb, A. Silver, A. A. B. Swan: Quart. J. Exptl. Physiol., 38, 255 (1953).

10) Z. Votava, I. Podvalová, M. Semonský: Arch. Intern. Pharmacodyn., 115, 114 (1958).

11) 伊藤, 水谷: 本誌, 72, 244 (1952).

12) 青沼, 三村: *Ibid.*, 82, 438 (1962).

剤のみのときとまったく同じ高さの収縮がおこる。一方, サイロキシン, トリヨードサイロニン, diiodotyrosylglycine は 2 mg./dl. で, O-Ac-N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et, N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et は 1 mg./dl. で, Tyr-Et, Tyr-Tyr-Et, N-Cbzo-Tyr, O-Ac-N-Cbzo-Tyr, N-Cbzo-Tyr-Et は 6 mg./dl. でそれぞれオキシトシン 20 mU/dl. と可逆的に拮抗した。

b) フェノール系化合物: dihydroxybenzoic acid の異性体とその Et-ester の拮抗性を Table I にまとめた。3-methoxy-4-hydroxybenzoic acid, サリチル酸ナトリウム, アセチルサリチル酸, スルフォサリチル酸は 10 mg./dl. 以下の濃度で拮抗しないが, サリチル酸アミドおよびサリチル酸エチルは各 10 mg./dl., 8 mg./dl. で拮抗する。2,4-dinitrophenol, 2,4-dichlorophenol は各 2 mg./dl. でオキシトシン 20 mU/dl. と拮抗する。

c) バルビタール系化合物: バルビタールナトリウム, フェノバルビタールは 10 mg./dl. までの濃度で拮抗しないが, ペントバルビタールナトリウムは 8 mg./dl. でオキシトシン 20 mU/dl. と拮抗する。

拮抗様式の検討 この拮抗反応が競合的であるか否かをみるためにとくにサイロキシンと diiodotyrosylglycine を選んで検討した。まずオキシトシン 20 mU/dl. の収縮を標準としてサイロキシン, diiodotyrosylglycine の用量を 500 γ /dl., 1 mg./dl., 1.5 mg./dl., 2 mg./dl., 4 mg./dl. と増加してゆくと, 収縮の高さは Fig. 1a のように漸次低くなり, 4 mg./dl. の濃度では過剰でまったく収縮しなくなる。この場合, 収縮の高さが 10% 以下になるのは 2 mg./dl. のときであるからこれを最小拮抗濃度とする。つぎにオキシトシン 10 mU/dl. の収縮を標準としてサイロキシン, diiodotyrosylglycine の濃度を 500 γ /dl., 1 mg./dl., 1.5 mg./dl. とすれば Fig. 1b の

Fig. 1. Effect of Thyroxine on the Oxytocin-induced Contraction of Isolated Rat Uterus

TABLE I. Minimum Effective Concentration of Antagonists to Oxytocin 20 mU/dl

	2,3-DHBA	2,4-DHBA	2,5-DHBA	3,4-DHBA	3,5-DHBA	2,6-DHBA
free acid	×	×	×	×	×	×
ethyl-ester	—	10 mg./dl.	8 mg./dl.	6 mg./dl.	8 mg./dl.	—

DHBA: dihydroxybenzoic acid ×: noninhibitory response (≤ 10 mg./dl.)

ようになり, 最小拮抗濃度は 1 mg./dl. になる。またオキシトシン 5 mU/dl. の収縮を標準としてサイロキシン, diiodotyrosylglycine の濃度を 250 γ /dl., 500 γ /dl., 1 mg./dl. とすれば Fig. 1c のようになり, 最小拮抗濃度は 500 γ /dl. となる。これによって収縮剤と拮抗剤の用量の間に並行関係が認められ, 競合的拮抗であることが予想される。

シロネズミ子宮によるその他の収縮剤との拮抗 a) バゾプレシン: バゾプレシンの子宮収縮効力 20 mU/dl. を収縮の標準とした最小拮抗濃度を Table II に示した。

b) 尿中子宮収縮物質: 日局脳下垂体後葉標準品で検定して 20 mU 相当量を収縮の標準とした。サイロキシンは 2 mg./dl., 2,4-dinitrophenol は 1 mg./dl., N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et は 1 mg./dl. で拮抗するが diiodotyrosylglycine は 15 mg./dl. までの濃度で尿中子宮収縮物質と拮抗性を示さない。

c) セロトニン：種々の基礎実験の結果，セロトニン 10 γ /dl. を収縮の標準とした．サイロキシン，トリヨードサイロニンは 1 mg./dl. で，diiodotyrosylglycine は 2 mg./dl. でセロトニン 10 γ /dl. と拮抗性を示した．

前処置による影響 Fig. 2 に示すように各群とも正常シロネズミ子宮の反応と比較してオキシトシン 20mU/dl. に対する収縮が非常に高くなり，それにつれて最少拮抗量も多くなる．サイロキシンの最小拮抗濃度はサイロキシン前処置シロネズミが 8 mg./dl.，diiodotyrosylglycine 前処置シロネズミでは 4 mg./dl.，2,4-dinitrophenol 前処置シロネズミでは実にサイロキシンの濃度を 15 mg./dl. まで増しても完全には拮抗しない．既述の方法で前処置したシロネズミでは diiodotyrosylglycine，2,4-dinitrophenol の最小拮抗濃度もやはり 10~15 mg./dl. に増加している．この感度増大，最少拮抗量の増加という現象の著しさは 2,4-dinitrophenol 前処置シロネズミ > サイロキシン前処置シロネズミ > diiodotyrosylglycine 前処置シロネズミの順になる．

甲状腺摘出シロネズミ子宮による拮抗 正常シロネズミ子宮の反応と比較すればいずれも収縮の高さが高くなり，最小拮抗濃度も増加する．正常シロネズミと甲状腺摘出シロネズミのオキシトシン 20 mU/dl. に対する最小拮抗濃度の比較を Table III に示した．

モルモット子宮によるオキシトシンとの拮抗 正常モルモット子宮にオキシトシン 20 mU/dl. を反応させたときの収縮曲線は Fig. 3 の a のようになるが，収縮剤がたりないときには Fig. 3 の b のような M 字状曲線になる．このような子宮にサイロキシン 8~10 mg./dl. の共存下でオキシトシン 20 mU/dl. を作用させると Fig. 3c のようになり，収縮剤がたりないときと同じような M 字状曲線が得られ，つぎにオキシトシン 20 mU/dl. を入れると再び Fig. 3a の収縮曲線が得られる．これによってサイロキシンがオキシトシンの収縮力を弱くしていることがわかるが，シロネズミの場合と同じく，収縮の高さが $\frac{1}{10}$ になる量を求めようとすればマグヌス中に注入する量がサイロキシンの場合には非生理的な濃度にまで高くなる．サイロキシンの最少拮抗量を求めるため，モルモットの卵巣を摘出し，プロゲステロンを 1 mg./day，7 日間皮下注射してオキシトシンの少量で all or none response type の収縮をする子宮を用いた．Fig. 4 のように，オキシトシン 100~500 μ U/dl. の収縮を標

Fig. 2. Effect of Pretreatment with 2,4-Dinitrophenol (DNP)

Fig. 3. The Response Curve of Isolated Guinea Pig Uterus

Fig. 4. The Inhibitory Response Curve of Thyroxine Isolated from Ovariectomized Guinea Pig Uterus

Fig. 5. Effect of Thyroxine on Anaphylactic Susceptibility of Parotin-sensitized Guinea Pig Uterus

準とすればサイロキシンは 4 mg./dl. の濃度で収縮の高さを 1/10 以内におさえる. diiodotyrosylglycine では正常モルモット子宮においてそれ自身が収縮作用を示すこともあり, 拮抗性の判定は困難である. 2,4-dinitrophenol は 500 γ /dl. で収縮作用がある. その他の拮抗物質については, 2,4-dichlorophenol は 1 mg./dl., N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et は 2 mg./dl., O-Ac-N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et は 3 mg./dl., 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl ester は 8 mg./dl. でオキシトシン 20 mU/dl. と拮抗した.

モルモット子宮アナフィラキシー反応との拮抗 抗原をつくらせるのに用いたのと同じパロチンを水溶液でマグヌス中に注入して収縮を行なわせるが, この際モルモットにより抗体価に個体差があり, オキシトシン 20 mU/dl. に相当する収縮曲線を得るパロチンの量は 1~50 γ /dl. の範囲内でばらつきがある. サイロキシン 4 mg./dl. とパロチン 5 γ /dl., サイロキシン 8 mg./dl. とパロチン 10 γ /dl. で拮抗した. (Fig. 5) もちろんパロチン自身はオキシトシンの収縮にまったく関係なく, 拮抗作用も収縮促進作用もない.

シロネズミ腸管によるセロトニンとの拮抗 種々の基礎実験の結果, 収縮の標準としてセロトニン 50 γ /dl. を選んだ. 各化合物の最小拮抗濃度を Table IV に掲げた. 拮抗の一例としてサイロキシンの場合を Fig. 6 に示した. diiodotyrosylglycine は 20 mg./dl. までの濃度で拮抗しないことを認めた.

モルモット腸管によるセロトニンとの拮抗 シロネズミの場合と同様にセロトニン 50 γ /dl. を収縮の標準に選んだ. 化合物の最小拮抗濃度を Table IV に掲げた. サイロキシン, diiodotyrosylglycine はいずれも 20 mg./dl. までの濃度で拮抗しない.

Fig. 6. Effect of Thyroxine on Serotonin-induced Contraction of Isolated Rat Small Intestine

TABLE II. Minimum Effective Concentration of Antagonists to Vasopressin 20 mU/dl. (as Oxytocic Activity) (mg./dl.)

Thyroxine	Diiodo-Tyr-Gly	2,4-DNP	2,4-DCP	N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et	O-Ac-N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et
3	4	1	1	3	4

DNP: Dinitrophenol DCP: Dichlorophenol Cbzo: Carbobenzoxxy

TABLE III. Effect of Thyroidectomy on Uterine Response to Oxytocin and Antagonists (mg./dl.)

	Minimum effective concentration of antagonists to oxytocin 20 mU/dl.		
	Thyroxine	Diiodo-Tyr-Gly	2,4-Dinitrophenol
Normal rats ^{a)}	2	2	2
Thyroidectomized rats ^{a)}	10	10	2

^{a)} the mean of four rats

TABLE IV. Minimum Effective Concentration of Antagonists to Serotonin 50 γ /dl. on Isolated Small Intestine (mg./dl.)

	Thyroxine	Tyr-Et	3,4-DHBA-Et	2,4-DNP	2,4-DCP	O-Ac-N-Cbzo-Tyr-Tyr-Et
Rat	5	5	10	4	12	2
Guinea pig	noninhibitory	10	5	4	3	6

考 察

著者等は甲状腺機能障害に伴って骨格筋の異常がおこることから、平滑筋においても甲状腺ホルモンとの関連性があるのではないかと考え、*in vitro* で甲状腺ホルモンおよびその関連化合物が子宮収縮反応に拮抗性を示すことを見出した。オキシトシンの合成類似体のうち、Homo-Tyr^{2,3}-oxytocin はシロネズミ子宮収縮および鶏血圧降下試験でオキシトシンの拮抗剤であり、¹³⁾ オキシトシンの構成アミノ酸で(2)位のチロジンは作用発現に重要である¹⁴⁾ ことをもあわせて、著者等は Homo-Tyr^{2,3}-oxytocin の拮抗性は…Tyr²-Tyr³…の部分が発作用の本質ではないかと考え、とくに Tyr-Tyr の関連化合物に注目した。甲状腺ホルモンの生体内合成経路およびフェノール性 -OH をもつということを考えても Tyr-Tyr の関連化合物は興味深い。著者等がすでに合成し、報告しているオキシトシンの側鎖部分 Pro-Leu-Gly-NH₂ とその関連化合物をも含めてアミノ酸、ペプチド、アミンのうちから 43 種、とくにフェノール性化合物という意味で 18 種、また実験を進めてゆくうちサイロキシシン、2,4-dinitrophenol が拮抗性を示すことが判明し、生体内の酸化的リン酸化に関係がある可能性を考え、バルビタール系化合物 3 種をも含めて screening を行なった。その結果、サイロキシシン、トリヨードサイロニン、diiodotyrosylglycine、2,4-dinitrophenol および Tyr-Tyr 関連化合物は強い拮抗性があること、O-Ac-N-Cbz-o-Tyr はフェノール性 -OH がアセチル化されているにもかかわらず拮抗性があることを発見した。またとくにサイロキシシンと diiodotyrosylglycine を選んで競合的拮抗であることをみた。

さらに以上の拮抗性はシロネズミ子宮でオキシトシンとのみ特異的に拮抗するのかどうかを調べるため、同じく下垂体後葉ホルモンであるバゾプレシンの子宮収縮効力との拮抗、また著者等がすでにその化学的、生理化学的性質を追求している尿中子宮収縮物質との拮抗、アミンであるセロトニンとの拮抗を検討したところ、バゾプレシンは最少拮抗量こそちがえオキシトシンと拮抗する化合物はいずれも拮抗すること、尿中子宮収縮物質との拮抗ではサイロキシシンは同じように拮抗するが diiodotyrosylglycine は 15 mg./dl. までの終濃度で拮抗しないことなどがわかった。尿中子宮収縮物質はオキシトシンと同一ではないか、あるいはサイロキシシンと diiodotyrosylglycine の拮抗の機構が相違するかのいずれかが考えられるが、サイロキシシンも diiodotyrosylglycine もセロトニン、バゾプレシンとは同じように拮抗するので、尿中子宮収縮物質とオキシトシンは拮抗という面から考えれば同一でない可能性が大である。

サイロキシシン、diiodotyrosylglycine、2,4-dinitrophenol 前処置シロネズミおよび甲状腺摘出シロネズミの子宮ではどちらも収縮の高さの増大と最少拮抗量の増加が認められた。これは正常状態にあるホルモンバランスや酵素活性に変動がおこり、生体バランスが崩れたときにこのような現象がみられるものと考えている。拮抗が酸化的リン酸化を介しているかどうかはこの実験からは不明であるが、P/O 比の測定、いろいろな酵素活性の変化を調べることによって平滑筋の収縮と酸化的リン酸化との関係を調べることは興味あることと思う。いずれにせよ *in vivo* に与えた拮抗剤の効果は結果が二次的、三次的にあらわれることが考えられるので、*in vivo* の実験結果はいまの段階では甲状腺ホルモンが平滑筋の収縮にも関与しているということの裏付けを補足したにすぎないであろう。

また動物種による差を考え、モルモット摘出子宮による拮抗をみたところ、サイロキシシンにはオキシトシンとの拮抗性が認められ、diiodotyrosylglycine は判定困難、Tyr-Et は拮抗しないこと、シロネズミ子宮ではオキシトシンと拮抗する 2,4-dinitrophenol が 500 γ /dl. という少量でモルモット子宮を収縮させることを認めた。Tyr-Tyr の誘導体はシロネズミ子宮、モルモット子宮の両方でオキシトシンと拮抗する。

さらに同じ子宮収縮という現象でも抗原-抗体反応によるアナフィラキシー子宮収縮反応ではオキシトシンなどの子宮収縮剤による収縮とその機構が異なることが考えられるので、抗原蛋白質として著者等がすでに感作法を確立しているパロチンを選んで、サイロキシシン、diiodotyrosylglycine がモルモットアナフィラキシー子宮収縮反応とも拮抗するかどうかを調べたところ、サイロキシシンは明らかに拮抗性を示したので、甲状腺ホルモンは子宮筋の収縮機構に本質的に関与していることがますます確認された。

また同じ平滑筋のうちからシロネズミとモルモットの腸管を選び、セロトニンによる収縮との拮抗性をみたところ、サイロキシシンはシロネズミ腸管では拮抗するが、モルモット腸管では拮抗しなかった。diiodotyrosylgly-

13) H. Konzett: *Helv. Physiol. Acta*, **15**, 419 (1957).

14) D. B. Hope, V. du Vigneaud: *J. Biol. Chem.*, **237**, 3146 (1962).

cine はどちらも 20 mg./dl. までで拮抗せず, Tyr-Tyr 誘導体, フェノール性化合物は拮抗した. シロネズミでは子宮, 腸管の両方でサイロキシンとセロトニンが拮抗するが, diiodotyrosylglycine は子宮では拮抗し腸管では拮抗しないので同じ平滑筋でも子宮筋と腸管の筋肉では差があり, とくに diiodotyrosylglycine はシロネズミ子宮でのみオキシトシン, セロトニンと拮抗するのは非常に面白い. 動物種, 臓器による種々の差を逆に利用して子宮筋の特異性, オキシトシンの作用機作の解明に役立てたい.

結 論

(1) サイロキシン, トリヨードサイロニン, diiodotyrosylglycine, Tyr-Tyr 誘導体, 数種のフェノール化合物がシロネズミ摘出子宮でオキシトシン, バゾプレシン, セロトニン, 尿中子宮収縮物質などの子宮収縮効力と拮抗する.

(2) これらの拮抗物質での前処置, 甲状腺摘出などによって収縮の高さと最少拮抗量の増加を認めた.

(3) モルモット摘出子宮では diiodotyrosylglycine, Tyr-Et および 2,4-dinitrophenol はシロネズミの場合と異なり動物の種による差が認められる.

(4) サイロキシンはモルモット子宮アナフィラキシー収縮反応でも拮抗性を示した.

(5) シロネズミおよびモルモット腸管でセロトニンとフェノール性化合物, Tyr-Tyr 誘導体は拮抗する. サイロキシンはラットでは拮抗するが, モルモットでは拮抗しない.

以上のことから甲状腺ホルモンおよびその関連化合物は横紋筋に対すると同様に平滑筋の収縮機構にも何らかの形で関与しているものと考ええる.

大阪大学薬学部

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (8) 709 ~ 714 (1965)

UDC 543.544.42[547.94]-062:581.675.1

108. 吉田初代, 桑野重昭,*¹ 田村多喜子, 松永善子, 高木修造*²:

Aconitum 属塊根中の Aconitine の微量定量*³

Hatsuyo Yoshida, Shigeaki Kuwano, Takiko Tamura, Yoshiko Matsunaga,
and Shuzo Takagi: Micro-determination of Aconitine
in Tubers of *Aconitum* Spp.

(Kotaro Institute for Physiological Chemistry of Crude Drugs*¹ and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University*²)

Spectrophotometric determination of aconitine at 231 m μ was carried out. Successful separation of poisonous alkaloids of aconitine group and non-poisonous benzoyleaconine or aconine in aconite tuber was effected by multi-buffered paper chromatography, from which poisonous alkaloid group was eluted out with 95% ethanol and submitted to determination. By this means, sum of content of aconitine and its analogues except jesaconitine was obtained as expressed by aconitine value.

(Received February 27, 1965)

ブシ (附子) は古くから漢方で鎮痛, 利尿あるいは減退した新陳代謝機能を回復させる目的で用いられてきた要薬で, その起源植物の *Aconitum* 属の塊根中には, 従来知られている aconitine 系アルカロイドと ignavine, kobusine などの atisine 系アルカロイドのほかに, 矢数¹⁾ によりクロロホルム不溶の強心性成分の存在も推定

*¹ Nakatsuhamadori-1, Oyodo-ku, Osaka.

*² Edagawa-cho, Nishinomiya, Hyogo.

*³ 日本生薬学会金沢大会で発表 (1964年9月).

1) 矢数: 日薬理誌, 54, 880, 895, 906 (1958).