〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (8) 889 ~ 893 (1967)

UDC 615[547.454]-015

153. 行方正也, 田中恒夫,^{*1} 坂本典子, 茂呂寛治^{*2}: Oligo 糖および単糖硫酸エステルの薬品的研究(第3報^{*3}) Sucrose 硫酸エステルアルミニウム Complex の実験的消化性潰瘍抑制作用について

Masaya Namekata, Tsuneo Tanaka,^{*1} Noriko Sakamoto, and Kanji Moro^{*2}:
Oligosaccharide Sulfates and Monosaccharide Sulfates for Medical
Purposes. III.^{*3} Antiulcerogenic Properties of the
Sucrose Sulfates Aluminium Complex.

(Laboratory of Lacing Chemistry^{*1} and Research Laboratories,
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Sucrose sulfate-aluminum complex was prepared by the application of aluminum dihydroxychloride to the aqueous solution of the sodium salt of sucrose sulfate. Comparative examination was made on the inhibitory effect of this complex and the starting sodium salt of sucrose sulfate against experimental peptic ulcer. It was there by found that the complex had greater anti-ulcer action against pylorus-ligated rat than the sodium salt.

The sodium salt of sucrose sulfate has the action of suppressing pepsin activity of the gastric juice but not that of stomach acidity. On the contrary, the complex markedly inhibits stomach acidity, as well as anti-pepsin activity, and the complex was found to have better anti-ulcer action than the sodium salt. Sucrose sulfate-aluminum complex was effective against histamine ulcer in guinea pigs.

(Received July 20, 1966)

第1報¹⁾において著者等は二糖類硫酸エステル Na 塩に多糖体硫酸エステル Na 塩と同等の抗潰瘍作用を認めて報告した。二糖類硫酸エステル Na 塩のうちもっとも強い抑制効果を示した sucrose 硫酸エステル Na 塩をさらに改良するため sucrose 硫酸エステルアルミニウム complex を合成し、本化合物について抗潰瘍作用を shay rat およびモルモットのヒスタミン潰瘍について検討をした結果原料とした sucrose 硫酸エステル Na 塩より優れた抗潰瘍作用を認めたので報告する。

実 験 の 部

実験材料

sucrose 硫酸エステル Na 塩は当研究所でピリジン溶媒中でピリジン—無水硫酸 complex で反応させて得たものを使用した。

sucrose 硫酸エステルアルミニウム complex は sucrose 硫酸エステル Na 塩の希薄水溶液にアルミニウムジヒドロキシクロライド ($\text{Al}(\text{OH})_2\text{Cl}$) の水溶液を加えて反応し析出させて得たものを使用した。

実験方法

幽門結紮ラット (shay rat): 第1報¹⁾の方法で行なった。

胃液検査: 第1報の方法で行なった。

ヒスタミン潰瘍: Anderson 等²⁾の方法に準じて行なった。すなわち実験動物として体重 450~650 g. の雄性モルモットを用いて、24 hr. 絶食後塩酸プロメサジン 10 mg./animal を腹腔内に注射し、30 min. 後に蜜蝋 10% を含む落花生油に 30 mg./ml. の割に懸濁させた 磷酸ヒスタミン 30 mg./kg. ずつを各モルモットに筋肉内注射した。

ヒスタミン注射の 6 hr. 前から注射後 18 hr. にわたる間、3 hr. 間隔で対照群には水 2 ml. を、投与後には sucrose 硫酸エステルアルミニウム complex を 400 mg./animal, および 200 mg./animal あてをそれぞれ経口投

^{*1} Tamagawa-yōga-machi, Setagaya-ku, Tokyo.

^{*2} Takadaminami-chō, Toshima-ku, Tokyo.

^{*3} 第2報: 本誌, 87, 778 (1967).

1) 行方, 松尾, 百瀬, 高木: 87, 376 (1967).

2) W. Anderson, J. Watt: J. Pharm. and Pharmacol., 11, 173T (1959).

与した。

ヒスタミン注射後 24 hr. 目に全動物を殺し、胃、十二指腸を剔出して肉眼的に潰瘍の発生状況を観察した。

硫黄の定量：第 1 報と同様に行なった。

アルミニウムの定量：キレート滴定法³⁾のアルミニウムの項を参考にしてつぎのようにして定量した。試料を 0.5N HCl に溶解しこの溶液を NH_4OH で pH 3.0 に調整し、これに 0.01M EDTA 溶液 10 ml. を加え沸点まで加熱するついで室温まで冷却し NH_4OH で pH 5~6 とし 0.01M ZnSO_4 溶液で過剰の EDTA を滴定する。同時に空試験を行なってアルミニウム含量を計算する。

実験結果

I) 幽門結紮ラット (shay rat) に対する抑制作用 まず硫黄含量 13% の sucrose 硫酸エステル Na 塩 (以下 Su-S-Na と略す) にアルミニウムジハイドロオキシクロライドを作用させて得た sucrose 硫酸エステルアルミニウム complex (以下 Su-S-Al と略す) と原料として用いた Su-S-Na をそれぞれ 50~100 mg./rat を shay rat に経口投与して潰瘍発生状態を比較した。その結果は Table I に示すように Su-S-Na 投与群では 100 mg./rat の大量投与でも潰瘍発生率が 100% で対照群と差が認められないが、Su-S-Al 投与群は 100 mg./rat 投与群では発生率 0% と完全に潰瘍の発生を抑制し、75 mg./rat, および 50 mg./rat 投与群ではそれぞれ 40, 60% と潰瘍発生率は対照および Su-S-Na 投与群に比して遙かに低く、潰瘍抑制効果が認められた。

胃液分析の結果は Su-S-Na 投与群はペプシン活性、胃液 pH ともに対照群のそれと差を認めなかったが、Su-S-Al 投与群ではペプシン活性はチロシン量として 9.6~12.3 mg. と対照群の 50% 以下の活性に低下し、胃液 pH も 3.1~3.7 と対照群および Su-S-Na 投与群より高値を示した。

TABLE I. Effect of Sucrose Sulfate Na and Sucrose Sulfate Aluminium Complex on Ulcer Formation in Shay Rats

Compound ^{a)}	S (%)	Al (%)	Doses (mg./rat)	No. of rats	Ulcer		Gastric juice	
					Ave. No./rat	No. of rats/group	pH	Pepsin (as mg. tyrosine)
Su-S-Na I	13.2	0	100	5	12.3	5/5	1.9	22.4
			75	5	21.0	5/5	1.3	26.1
			50	5	24.5	5/5	1.4	24.0
Su-S-Al I	7.3	18.9	100	5	0	0/5	3.7	9.6
			75	5	4.6	2/5	3.4	10.1
			50	5	7.2	3/5	3.1	12.3
Control				5	31.4	5/5	1.8	23.7

a) Su-S-Na: sucrose sulfate Na

Su-S-Al: sucrose sulfate aluminium complex

以上の結果より sucrose 硫酸エステルアルミニウム complex が sucrose 硫酸エステル Na 塩よりも潰瘍抑制作用が強くかつ制酸作用をも期待し得ることが解ったが、Su-S-Al 投与群の胃液 pH が無酸症を示していることから、制酸作用により潰瘍の発生を抑制しているとも考えられた。そこでこの点を明確にするため Su-S-Na と制酸剤水酸化アルミニウムの混合薬剤を shay rat に投与して、Su-S-Al と抗潰瘍作用を比較した。その結果は Table II に示すように Su-S-Na 100 mg. と $\text{Al}(\text{OH})_3$ 50 mg. の混合薬剤投与群の潰瘍発生率は 100% で対照群と変化なく $\text{Al}(\text{OH})_3$ 併用による効果が認められずまた胃液分析の結果は $\text{Al}(\text{OH})_3$ 併用群では胃液 pH 2.5~3.1 と対照群より高値を示した。これに対し Su-S-Al 投与群は潰瘍発生率は 0%, 胃液 pH 2.7~3.2 であった。

この実験事実より Su-S-Al が Su-S-Na より強い潰瘍抑制効果を示すのは単に Su-S-Al の制酸作用のみでは説明し得ないしたがって Su-S-Al は生体内でなんらかの機序で活性物質として効力を発揮するものと推定される。

つぎに高度に硫酸化されて強い抗潰瘍作用を示す Su-S-Na と、これを原料として得た Su-S-Al の抗潰瘍作用の効果を同様に shay rat を用いて検討した。その結果は (Table III) いずれの試料でも Su-S-Al が Su-S-Na よりも強い効果を示したが、硫黄含量の高い試料ほど Su-S-Al と Su-S-Na の間に著明な差が認められなくなっている。

II) 胃液の pH および酸度におよぼす影響 Su-S-Na を shay rat に経口投与し結紮後 18 hr. 目の胃液を分析した結果 pH および酸度ともに対照群のそれとほとんど大差なく Su-S-Na には制酸作用は認められなかった。しかし Su-S-Al 投与群の胃液は pH 3 付近で対照群および Su-S-Na 投与群より高値を示し、Su-S-Al は

3) 上野: “キレート滴定法,” 209 (1960) 南江堂。

TABLE II. Effect of Sucrose Sulfate Aluminium Complex and the Mixture of Sucrose Sulfate Na and Aluminium hydroxide on Ulcer Formation in Shay Rats

Compound ^{a)}	S (%)	Al (%)	Doses (mg./rat)	No. of rats	Ulcer		Gastric juice	
					Ave. No./rat	No. of rats/group	pH	Pepsin (as mg. tyrosine)
Su-S-Al I	7.3	18.9	100	10	0	0/10	3.1 (2.7~3.2)	8.2
Su-S-Na I	13.2		100 ^{b)}	10	13.8	10/10	2.8 (2.5~3.1)	17.3
Al(OH) ₃			50					
Control				5	11.5	5/5	1.7 (1.3~2.1)	22.8

a) Su-S-Al: sucrose sulfate aluminium complex Su-S-Na: sucrose sulfate Na

b) simultaneous oral use of sucrose sulfate Na and aluminium hydroxide

TABLE III. Comparative Effect of Sucrose Sulfate Na and Sucrose Sulfate Aluminium Complex on Ulcer Formation in Shay Rats

Compound ^{a)}	S (%)	Al (%)	Doses (mg./rat)	No. of rats	Ulcer		Gastric juice	
					Ave. No./rat	No. of rats/group	pH	Pepsin (as mg. tyrosine)
Su-S-Na II	16.8	0	50	5	1.2	1/5	1.8	8.2
			30	5	9.3	5/5	1.6	19.4
Su-S-Al II	10.1	18.2	50	5	0	0/5	3.2	5.1
			30	5	0	0/5	2.9	9.6
			15	5	16.5	5/5	2.8	17.1
Su-S-Na III	22.2	0	30	5	0	0/5	1.6	8.9
			15	5	16.4	4/5	1.4	17.2
Su-S-Al III	15.3	20.3	30	5	0	0/5	2.7	11.2
			15	5	7.5	3/5	2.3	14.7
			7.5	5	26.8	5/5	1.5	20.4
Control				5	28.3	5/5	1.3	26.4

a) Su-S-Na: sucrose sulfate Na Su-S-Al: sucrose sulfate aluminium complex

それ自体に制酸作用を有する可能性が考えられた。そこでこの点を明らかにするために Su-S-Al および Su-S-Na を shay rat にそれぞれ 30 mg./rat あてを経口投与して投与後 18 hr. 目の胃液を採取し、胃液量、胃液 pH、遊離塩酸および総酸度を測定して対照群のそれと比較検討した。結果は Table IV に示すように対照群は胃

TABLE IV. Influence upon pH and Acidity of Gastric Juice

Compound ^{a)}	Doses (mg./rat)	No. of rats	Gastric juice			
			Vol. (ml.)	pH	Free HCl (mEq/L.)	Total acid (mEq/L.)
Su-S-Na II	30	5	14.0	1.2	38	60
			14.4	1.2	61	73
			15.0	1.0	41	56
			14.0	1.1	42	67
			13.8	1.1	32	54
			Average	1.12	42.8	63.3

Su-S-Al II	30	5	14.0	3.3	0	40
			14.2	3.2	6	48
			13.8	3.1	0	45
			14.0	2.2	9	49
			14.0	3.1	0	35
			Average	14.0	2.98	3.0
Control		5	14.5	1.2	33	59
			14.8	1.0	37	58
			13.5	2.0	40	68
			14.8	1.1	47	63
			15.0	1.6	42	61
			Average	14.5	1.38	39.8

a) compounds were administered orally to Shay rats and 18 hr. later the gastric juice was taken to compare their effects on its pH and acidity

液量 14.5 ml. pH 1.38, 遊離塩酸 39.8, 総酸度 61.8 であり, Su-S-Na 投与群は胃液量 14.2 ml., pH 1.12 遊離塩酸 42.8, 総酸度 63.8 であった.

これに対して Su-S-Al 投与群では胃液量 14.0 ml., pH 2.98 遊離塩酸 3.0, 総酸度 43.4 で対照群および Su-S-Na 投与群より明らかに胃液 pH は高値を示し, 遊離塩酸, 総酸度は著明な減少を示して Su-S-Al には優れた制酸作用を有することが認められた.

III) モルモットのヒスタミン潰瘍に対する効果 shay rat では実験的胃潰瘍のみしか発生せず, 十二指腸潰瘍に対する検討はできない. そこで Su-S-Al の十二指腸潰瘍に対する効果を検討するために Anderson 等が多糖体硫酸エステル (carragenan) について行なった方法に準じてモルモットのヒスタミン潰瘍に対する抑制効果を検討した. その結果は Table V に示した.

TABLE V. Effect of Sucrose Sulfate Al on Histamine-Induced Peptic Ulcer Formation in Guinea Pigs

Group	No. of guinea pigs	Peptic ulcer	
		Gastric ulcer No. of guinea pigs/group	Duodenal ulcer No. of guinea pigs/group
Control	8	8/8	5/8
Su-S-Al ^{a)} (400 mg.)	6	1/6	0/6
Su-S-Al ^{a)} (200 mg.)	7	3/7	0/7

a) Su-S-Al: sucrose sulfate aluminium complex
Su-S-Al, 200 or 400 mg., was administered to guinea pigs at 3 hr. interval from 6 hr. before to 18 hr. after histamine administration

対照群は全例に胃潰瘍の発生が認められ, 十二指腸潰瘍は 8 例中 5 例に認められた. これに対して Su-S-Al 1 回 200 mg./animal 合計 2.0 g. 投与群では胃潰瘍発生は 7 例中 3 例, 十二指腸潰瘍は全例に認めず erosion を 1 例に認めた. また 1 回 400 mg./animal 合計 4.0 g. 投与群では胃潰瘍の発生は 6 例中 1 例で十二指腸潰瘍の発生は全例に認められなかった.

この実験結果から Su-S-Al は shay rat に対する抗潰瘍作用のみならずモルモットのヒスタミン潰瘍の発生に対しても抑制作用をもつことが証明された.

考察および結論

以上の実験結果から Su-S-Na にアルミニウムジヒドロオキシクロライドを水溶液中で反応させて得た Su-S-Al は原料とした Na 塩よりも shay rat に対する抗潰瘍作用が増強されておりかつ制酸作用もあわせて有することが明らかとなった.

sucrose 硫酸エステル Na 塩をアルミニウム complex に変えることで何故このように作用が増強されるか, 胃液 pH, 酸度の変化から制酸作用によるものかと疑って sucrose 硫酸エステル Na 塩と Al(OH)₃ を同時に径口投与してアルミニウム complex のそれと比較したが胃液 pH, 酸度はアルミニウム complex 投与群のそれとほぼ一致して制酸作用を示したが抗潰瘍作用は増強されず, 作用増強を制酸作用のみで説明し得ない.

sucrose 硫酸エステルアルミニウム complex はいわゆる Al 塩 $\text{SO}_3\text{Al}\frac{1}{3}$ と考えることは S, Al の分析結果から否定されてアルミニウム化合物がどのような形で sucrose 硫酸エステルの硫酸基に結合しているか未だ構造は不明であるが一つの推論としてアルミニウム化合物を仲介として sucrose 硫酸エステルが重合した型を形成しておりそのため低い硫酸含量の Na 塩を原料としたものでも強い抗潰瘍作用を示すとも考えられるがこの点に関しては今後さらに解明してゆく予定である。

本研究にあたり御指導を賜った東京大学名誉教授 石館守三先生, 発表の機会を与えられた中外製薬株式会社総合研究所長 秋葉朝一郎博士に謹謝するとともに実験に協力された高木道郎, 横山良子, 池田陽子, 松尾敦子の諸氏に感謝する。

競走馬理化学研究所
中外製薬総合研究所