HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	海獣インシュリンに関する研究－III
Author(s)	横山, 彰
Citation	北海道大學水産學部研究彙報, 4(3), 219-223
Issue Date	1953-11
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/22819
Type	bulletin (article)
File Information	4(3)_P219-223.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

海獣インシュリンに関する研究—Ⅲ

横　山　　彰
（水産化学第二講座）

STUDIES ON INSULIN OF THE MARINE-MAMMALS (Ⅲ)

Akira YOKOYAMA

(Faculty of Fisheries, Hokkaido University)

The author prepared four kinds of modified insulin by addition of protamine, histone and zinc to insulin of the Lesser rorquals and compared the action with that of similar modifications prepared from insulin of Oxen.

From the results of the experiments, namely:

(1) Effect on blood sugar of rabbits following the injection of insulin, of zinc insulin and of an isoelectric precipitate of insulin (Fig. 1).

(2) Action of modified insulin of the Lesser rorquals (Fig. 2).

(3) Action of modified insulin of the Oxen (Fig. 3).

(4) Level of the lowest blood sugar and prolonged action following the injection of ordinary insulin and modified insulin (Table 1), modified insulin of the Lesser rorquals was recognized as having a good prolonged action almost identical with that which occurred in similar preparates using insulin of Oxen.

インシュリンは作用が一過性で，持続性に乏しく且つ低血糖症状を起し易い場合が屢々あるので，この欠点を除き，一回の注射によつて作用を持続化する研究が古くから為されたが，何れも種々の副作用を有する為，一般の実用に供せられなかつた。然るに Scott, Fisher[1]氏等は，プロタミン-亜鉛-インシュリンが副作用少く良好な持続作用を示す事を認め，且つヒストン-インシュリン[2]の貯蔵性に就て報告している。Brahur, Langner[3]氏等は，ペクチン-インシュリンの持続性が優秀な事を認めている。Bailey, Marble[4]氏等は，ヒストン-亜鉛-インシュリン，グロビン-亜鉛-インシュリン及び透明なプロタミン-亜鉛-インシュリンの優秀性を報告している。最近 Robinson[5]氏等は，ペーパクロマトグラフによりプロタミン-亜鉛-インシュリンからインシュリンとプロタミンを分離している。我国に於ては，長沢[6][7]氏等の一，二の研究があるのみである。

著者は，小鰮鯨インシュリンにプロタミン，ヒストン等を附加して持続効力を有するインシュリンを調製し，之を牛インシュリンと種々比較検討したので茲に報告する次第である。

Ⅰ．溶解状態を異にせる小鰮鯨並びに牛インシュリンの血糖降下作用に就て

試　料

インシュリンの原料は従来の経験より，捕鯨上小鰮鯨が最も新鮮にして且つ集約的に採取可能であ

る。鯨インシュリンは昭和25年4月中旬～5月中旬に網走沖で捕獲したものより調製し，抽出法は前報[8]に準じて行つた。牛インシュリンは昭和25年7月札幌屠場で得た膵臓より調製した。

實驗方法

之等インシュリンを実験試料に供し，牛インシュリンを対照として種々検討し，従来使用せられてをる普通インシュリン（pH 3.5）は吸収が早い為持続性に欠けているので著者はインシュリン等電点(pH5.2)では持続性を有すると考えて次の如き実験を行つた。即ちpH3.5のインシュリン溶液（1c.c.＝40i.u.のものを使用），インシュリン等電点pH5.2に調節せるもの及び亜鉛-インシュリン〔1c.c.＝40i.u.，亜鉛0.10mg(Z_nCl_2として用う)pH3.5〕並びに燐酸塩緩衝液によりpH5.2にせる懸濁液を調製した。之等懸濁を呈する注射液は使用時良く振盪して，溶液の組成を一様にして夫々家兎0.75i.u./kgを皮下注射し，之等の血糖降下作用を調べた。その代表的データは第1図の如くである。

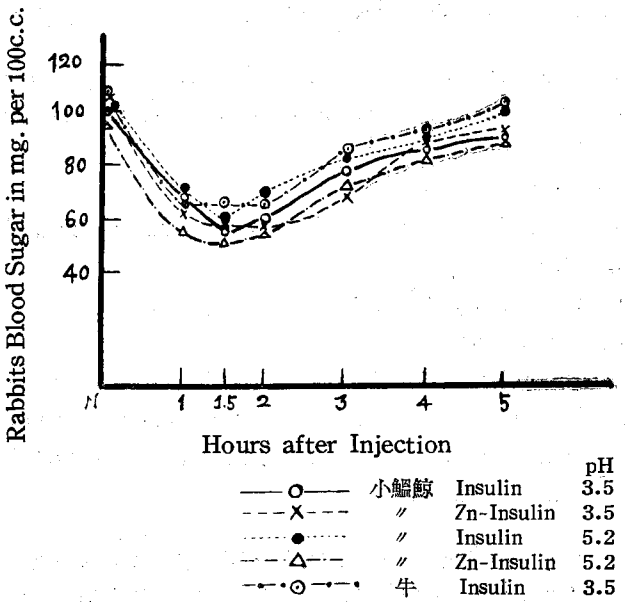

Fig. 1 Effect on blood sugar of rabbits following the injection of insulin, of zinc insulin and of an isoelectric precipitate of insulin

實驗成績

pH3.5及び5.2並びに亜鉛を附加せるpH3.5及び5.2の小鰮鯨インシュリンは共に注射後大体1.5時間で最低血糖量に達し，血糖降下作用は亜鉛を附加したものが徐々に行われる。又pH3.5の小鰮鯨インシュリンはpH5.2のものよりも血糖降下作用が著しい。尚pH5.2のものも，pH3.5の普通インシュリン同様持続性は認められなかつた。

II. 持続効力を有するインシュリンに就て

従来発表せられている牛インシュリンを対照として小鰮鯨より抽出せるインシュリンの持続作用を調べた。

試　料

プロタミン原料としては，昭和26年4月増毛沿岸で漁獲された鰊の白子を－12°Cの低温室に貯蔵したものを用いた。ヒストン原料は，昭和26年7月札幌屠場で得た牛胸腺を用いた。

實驗方法

プロタミンの調製法に就ては Kossel[9], Felix[10] 氏等の方法がある。ヒストンの調製法に就ては Felix, Harteneck[10]氏等の方法があるが種々検討した結果著者は Scott, Fisher[11]氏等の方法に従つて抽出し，濕潤白子より1.2%の白色粉末のクルペンを得，濕潤胸腺より0.4%の白色粉末の胸腺ヒストンを得た。

之等を使用して次の如き注射薬を調製した。即ちプロタミン-インシュリンの調製法は，インシュリン25i.u.とクルペン1.2mgを蒸溜水6c.c.に溶解し，之を1％Na_2HPO_4(無水として)緩衝液によりpH7.2にして沈澱せる乳濁液である。プロタミン-亜鉛-インシュリンの調製法は，インシュリン(1c.c.＝40i.u.)にクルペン0.50mgと亜鉛0.10mg($Z\ Cl_2$として用う)を加え，之に1％Na_2HPO_4(無水として)緩衝液を加えてpH7.2にせる懸濁液に等滲圧用として，グリセリン約1.4%と防腐剤とし

て石炭酸0.25%を含有させて安定としたものである。ヒストン-インシュリン，ヒストン-亜鉛-インシュリンの調製法は，プロタミン-インシュリン，プロタミン-亜鉛-インシュリンの調製法に準じて行つた。次に注射方法に就ては殊にプロタミン-亜鉛-インシュリンは皮下注射の場合，普通インシュリンに比し持続作用は認められるが，靜脈注射では両者の間に殆んど差が認められない。即ち靜脈注射ではプロタミン-亜鉛-インシュリンの持続作用が失はれる事になる故，注射時良く振盪して調製液の組成を一様にし，注射方法による差異をなくする為に，何れも家兎1 i.u./kg皮下注射して，プロタミン，ヒストン，亜鉛を附加せる小鰮鯨及び牛インシュリンの血糖降下作用を観察した。又之等が第1図の溶解状態を異にせる各種インシュリンに比して，如何程の持続性を有するかを知る為に行つた実験の中その代表的データを示すと，第2図及び第3図の如くになる。

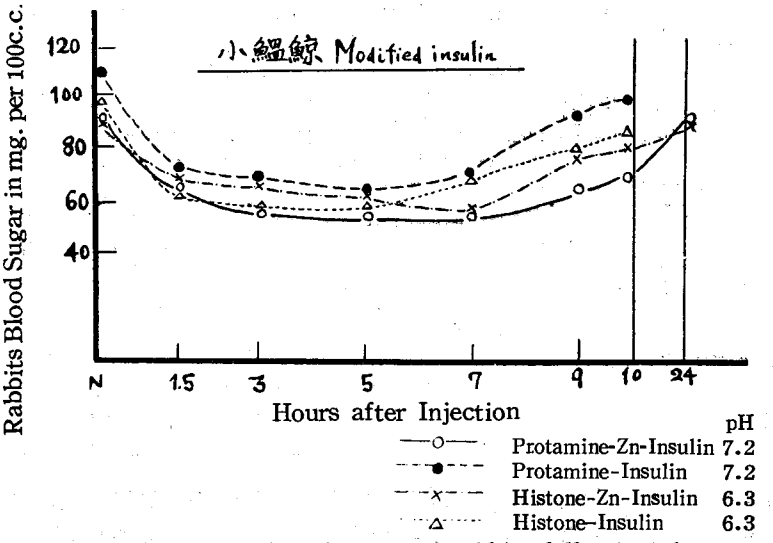

Fig. 2 Effect on blood sugar of rabbits following the injection of modified insulin of the Lesser rorquals.

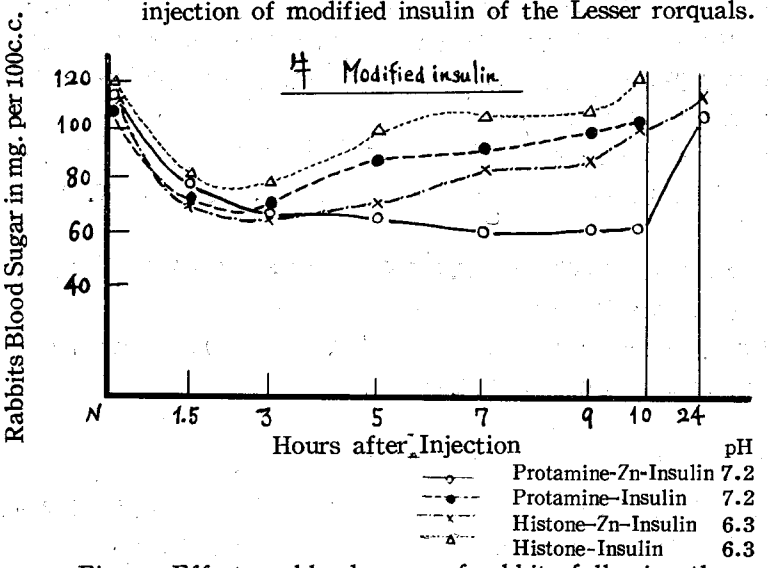

Fig. 3 Effect on blood sugar of rabbits following the injection of modified insulin of the Oxen.

實験成績

小鰮鯨及び牛プロタミン-インシュリン，ヒストン-インシュリンの持続作用は略々10時間を示した。又プロタミン-亜鉛-インシュリン，ヒストン-亜鉛-インシュリンは共に24時間乃至それ以上の持続作用を有し，プロタミンを附加した方が一般に作用が緩慢で，殊に牛プロタミン-亜鉛-インシュリンは注射後10時間で尙血糖上昇作用が緩慢な結果を得た。上述の如く，プロタミン-亜鉛-インシュリンは普通インシュリンに比して持続作用が長い事の他に次の如き利点を有する事を認めた。

(1) 体液と略々同じpHの7.2で注射を行う故，pHの影響が殆んどない。

(2) 低血糖作用が平均している。

(3) 低血糖症状を起す事が稀である。

(4) 副作用は殆んどない。

Table 1 Level of the lowest blood sugar and prolonged action following the injection of ordinary insulin and modified insulin

Kinds of mammal	Kinds of insulin / Time	Ordinary insulin	Modified insulin			
			Protamine-Insulin	Protamine-Zn-Insulin	Histone-Insulin	Histone-Zn-Insulin
Lesser rorqual	Level of the lowest blood sugar	hrs. 1.5	hrs. 5	hrs. 7	hrs. 3~5	hrs. 7
	Prolonged action	5	10	24	10	24
Ox	Level of the lowest blood sugar	1.5~2	3	7	3	3
	Prolonged action	5	10	24	10	24

次に第1表は小鰮鯨及び牛インシュリンの注射後最低血糖量に達する迄の時間並びに持続作用を示すものにして，pH3.5の普通インシュリンは小鰮鯨が牛よりも早く最低血糖量に達す。即ち小鰮鯨は注射後大体1.5時間，牛は1.5～2時間であるが，一方持続性インシュリンは之と反対で，小鰮鯨インシュリンは牛インシュリンに比し最低血糖量に達する時間が緩慢である。然し乍ら作用時間に於ては殆んど両者に差が認められない結果を得ている。之は興味のある問題で果して之が小鰮鯨インシュリンの特異性なのか，この原因に就ては目下検討中である。

以上述べた事からして，持続効力を有するインシュリンの中，比較的作用が遅く現れる小鰮鯨インシュリンは軽症及び中等症に，作用が早く現れる牛インシュリンは重症患者に適応するものと考えられる。

尚プロタミン-亜鉛-インシュリンはpH3.5の酸性透明液として血糖曲線を観察した結果は，普通インシュリンと殆んど変りなく持続作用が失われていた。

又海獣別による持続効力を有する各種インシュリンの持続作用並びに各種プロタミン，ヒストンを附加せるインシュリンの持続作用に就ては今後検討したいと考えている。

III. 要　　約

(1) 従来使用せられているpH3.5の普通インシュリンはインシュリン等電点pH5.2のものより血糖降下作用が著しい。尚pH5.2の懸濁液はpH3.5の普通インシュリン同様持続性を有しない。

(2) 亜鉛-インシュリンは普通インシュリンに比し作用が緩慢で且つ溶解状態を異にせる各種インシュリンは何れも普通インシュリン同様注射後略々5時間の作用を有する事を認めた。

(3) プロタミン-インシュリン，ヒストン-インシュリンの持続作用は小鰮鯨，牛インシュリン共に略々10時間である。

(4) プロタミン-亜鉛-インシュリン，ヒストン-亜鉛-インシュリンは小鰮鯨，牛インシュリン共に24時間乃至それ以上の長時間に亘つて持続作用を示し，特にプロタミン-亜鉛-インシュリンは小鰮鯨，牛共に作用が極めて緩慢である。

本実験の結果から，持続効力を有する小鰮鯨インシュリンは陸上哺乳動物の牛インシュリン同様極

めて良好な持続作用を有する事を認めた。

実験にあたり種々御指導を賜つた本教室斎藤恒行教授及び石原義雄助教授，大学院特別研究生斎藤要氏並びに協力された松井昭君に厚く感謝する。

尚本論文の要旨は昭和27年4月日本水産学会春季東京大会に於て発表した。

文　　献

(1) Scott, Fisher : J. Pharm. Exp. Therap., 61, 21, 1937.
(2) Scott, Fisher : U. S., 2, 232, 641.
(3) Brahur, Langner : C. A., 34, 515, 1950.
(4) Bailey, Marble : J. Am. Med. Assoc., 118, 683, 1942.
(5) Robinson, Fehr : Biochem. J., 51, 298, 1952.
(6) 長沢 : 東京医事新誌., 3067, 1938.
(7) Miki, Ueda and Ota : Mitt. Med. Akad. Kioto., 30, 415.
(8) 高岡・石原・斎藤・横山 : 日水誌., 18, 393, 1953.
(9) Kossel : Abderhalden., Abt. 1. Teil 8. 577, 1922.
(10) Felix, Harteneck : Z. physiol. Chem., 157, 76, 1926.
(11) Scott, Fisher : J. Pharm. Exp. Therap., 58, 78, 1936.

(水産科学研究所業績 第191号)