

Title	乾燥ビール酵母中の胃液分泌抑制作用を有する脂肪酸類に関する研究
Author(s)	辻坊, 裕
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/32784">http://hdl.handle.net/11094/32784</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	辻 坊 裕
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5255 号
学位授与の日付	昭和56年3月25日
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	乾燥ビール酵母中の胃液分泌抑制作用を有する脂肪酸類に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 鎌田 皎 教授 三浦 喜温

## 論文内容の要旨

### 緒 論

微生物の産生する胃液分泌抑制物質についての報告は少なく、1950年に Blickenstaff らによる *Pseudomonas aeruginosa* の発熱性因子 Pyrexin が胃液分泌に対し抑制的に作用するという報告が最初のものであり、その後1967年に Baume らと Wyllie らがグラム陰性菌のリポ多糖が胃液分泌抑制作用を示すことを認め、さらに Taylor も *Escherichia coli* 由来のリポ多糖にラット胃酸分泌抑制効果を認めている。しかし、これらはいずれも内毒素であり、毒性が強く胃液分泌抑制性の医薬品として実用化されがたい。

著者はこれらの既知物質とは異なる新しい胃液分泌抑制物質を得るため、原料として種の異なる酵母を選び乾燥ビール酵母菌体からスクリーニング系として Shay らのラット幽門結紮法を用い胃液分泌抑制成分の単離を試みたところ、有効成分として直鎖脂肪酸を単離同定した。そして作用本体である脂肪酸類の構造と活性の関与をしらべるため一連の分枝脂肪酸を合成し炭素鎖の長さがその活性と密接な関係のあることを明らかにし、さらにそれらの抗潰瘍作用および胃液分泌における作用機作について検討を加えた。

### 本 論

#### 第一章 乾燥ビール酵母から胃液分泌抑制成分の精製

乾燥ビール酵母から Chart 1 に示す如き操作により胃液分泌抑制成分として脂肪酸混合物を単離した。すなわち、乾燥ビール酵母を熱エタノールで抽出し濃縮後その残渣をクロロホルムに溶解しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ stepwise elution を行った。クロロホルムで溶出される分

Dried yeast (1 kg)  
 | extraction with hot ethanol  
 Ethanol extract  
 | concentration  
 Residue  
 | extraction with chloroform  
 Chloroform extract  
 | chromatography on silica gel column  
 Chloroform eluate  
 | preparative TLC  
 Fr. III  
 | gel filtration on Sephadex LH-20 column  
 Fr. IIIc  
 | preparative TLC  
 Active fraction (fatty acids : 150 mg)

Chart 1. Purification Procedure of Active Fraction from Dried Yeast

画に最も強い胃液分泌抑制活性を見出したので、この分画を濃縮後、調製用薄層クロマトグラフィーで精製したところ、Rf 値0.46の spot に活性を認めた。これを Sephadex LH-20 でゲル濾過し、再び調製用薄層クロマトグラフィーにより活性分画である脂肪酸混合物を単離した。そこでこれらの脂肪酸類を同定する目的で常法に従いジアゾメタンでメチルエステル化し、Gas chromatography-mass spectra (GC-MS) により分析を試みたところ、Fig. 1 に示したように活性分画は9成分に分離し、また各々の成分に対するマススペクトログラムは Table I に示した。以上の結果に基づき、活性分画は飽和脂肪酸として capric acid ( $C_{10:0}$ ), lauric acid ( $C_{12:0}$ ), myristic acid ( $C_{14:0}$ ), pentadecanoic acid ( $C_{15:0}$ ), palmitic acid ( $C_{16:0}$ ), stearic acid ( $C_{18:0}$ ), 不飽和脂肪酸として palmitoleic acid ( $C_{18:1}$ ), oleic acid ( $C_{18:1}$ ), linoleic acid ( $C_{18:2}$ ) を含む脂肪酸混合物であった。

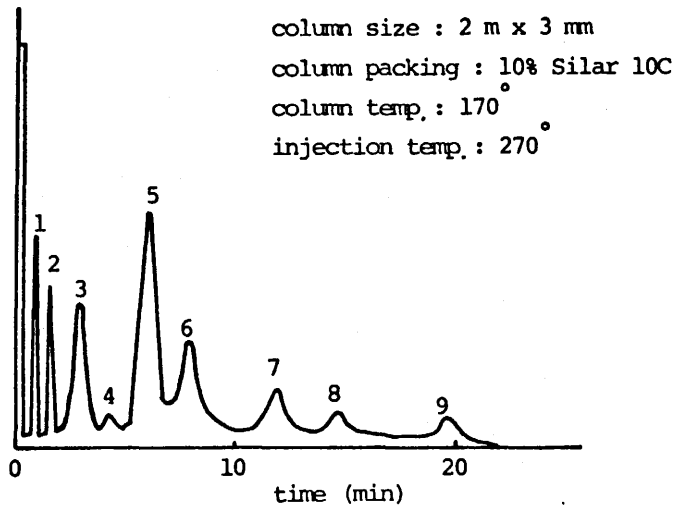


Fig. 1. Gas-liquid Chromatogram of Methyl Esters of Active Fraction

Table I. Fatty Acids Present in Active Fraction

Sample	Mol. wt.	Mass fragment	Structure	Fatty acid
Me-1	186	74,87,143,M-43,M-31,M-29	$C_9H_{19}COOCH_3$	Capric acid
Me-2	214	74,87,143,M-43,M-31,M-29	$C_{11}H_{23}COOCH_3$	Lauric acid
Me-3	242	74,87,143,M-43,M-31,M-29	$C_{13}H_{27}COOCH_3$	Myristic acid
Me-4	256	74,87,143,M-43,M-31,M-29	$C_{14}H_{29}COOCH_3$	Pentadecanoic acid
Me-5	270	74,87,143,M-43,M-31,M-29	$C_{15}H_{31}COOCH_3$	Palmitic acid
Me-6	268	55,74,87,M-116,M-74,M-32	$C_{15}H_{29}COOCH_3$	Palmitoleic acid
Me-7	298	74,87,143,M-43,M-31,M-29	$C_{17}H_{35}COOCH_3$	Stearic acid
Me-8	296	55,74,87,M-116,M-74,M-32	$C_{17}H_{33}COOCH_3$	Oleic acid
Me-9	294	67,81,95,M-116,M-74,M-32	$C_{17}H_{31}COOCH_3$	Linoleic acid

## 第二章 乾燥ビール酵母由来の直鎖脂肪酸類およびその関連脂肪酸類の胃液分泌抑制活性

乾燥ビール酵母中に含まれる各種脂肪酸の胃液分泌抑制活性を測定した結果, Table II に示したように100mg/kgの用量で $C_{10:0}$ ,  $C_{12:0}$ ,  $C_{14:0}$ ,  $C_{16:0}$ が胃液量, 総酸度, 総ペプシン活性を有意に抑制し,  $C_{16:1}$ は胃液量と総酸度を,  $C_{16:0}$ と $C_{18:2}$ は胃液量のみ有意に抑制した。しかし $C_{18:0}$ ,  $C_{18:1}$ には抑制傾向は認められたが有意な差はなかった。そこでアルキル鎖の長さとの間に何らかの相関性が

Table II. Effects of Various Fatty Acids on Gastric Secretion in Pylorus-ligated Rats (4 hr)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Gastric volume (ml/100g b.w.)	Total acid output ( $\mu$ Eq/100g b.w.)	Total peptic activity (mg as tyrosine/100g b.w.)
Control <sup>a)</sup>	—	10	3.38 $\pm$ 0.36	407.6 $\pm$ 43.5	225.8 $\pm$ 16.7
n-C <sub>10:0</sub>	100	10	1.75 $\pm$ 0.18 <sup>***</sup>	176.4 $\pm$ 19.5 <sup>***</sup>	124.2 $\pm$ 27.7 <sup>**</sup>
n-C <sub>12:0</sub>	100	10	1.79 $\pm$ 0.23 <sup>**</sup>	183.4 $\pm$ 20.9 <sup>***</sup>	115.2 $\pm$ 16.9 <sup>***</sup>
n-C <sub>14:0</sub>	100	10	1.19 $\pm$ 0.06 <sup>***</sup>	114.1 $\pm$ 8.4 <sup>***</sup>	106.1 $\pm$ 15.2 <sup>***</sup>
n-C <sub>15:0</sub>	100	10	1.89 $\pm$ 0.18 <sup>**</sup>	216.0 $\pm$ 28.7	133.2 $\pm$ 19.7
n-C <sub>16:0</sub>	100	10	1.78 $\pm$ 0.22 <sup>**</sup>	199.7 $\pm$ 20.8 <sup>***</sup>	110.6 $\pm$ 13.2 <sup>***</sup>
Control <sup>a)</sup>	—	10	3.59 $\pm$ 0.36	427.5 $\pm$ 54.5	223.5 $\pm$ 19.0
n-C <sub>16:1</sub>	100	10	1.69 $\pm$ 0.48 <sup>***</sup>	155.1 $\pm$ 50.6 <sup>**</sup>	152.8 $\pm$ 38.1
n-C <sub>18:0</sub>	100	10	2.30 $\pm$ 0.73	295.6 $\pm$ 61.5	162.5 $\pm$ 32.7
n-C <sub>18:1</sub>	100	10	2.52 $\pm$ 0.51	294.7 $\pm$ 46.5	185.0 $\pm$ 20.2
n-C <sub>18:2</sub>	100	10	1.93 $\pm$ 0.56 <sup>*</sup>	298.8 $\pm$ 56.5	185.3 $\pm$ 32.5

All values represent mean  $\pm$  s.e.

a) 5% Acacia in saline.

Significantly different from the control group : \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

あるのではないかと考え、炭素数10~20の直鎖飽和脂肪酸について胃液分泌抑制活性を測定した結果、Table IIIに示したように炭素数14のC<sub>14:0</sub>に最も強い抑制活性を認め、つづいてC<sub>10:0</sub>、C<sub>13:0</sub>、C<sub>16:0</sub>、C<sub>12:0</sub>の順に胃液量、総酸度、総ペプシン活性を、またC<sub>11:0</sub>、C<sub>15:0</sub>は胃液量のみを有意に抑制した。しかしC<sub>17:0</sub>~C<sub>20:0</sub>の脂肪酸は抑制傾向を示したが有意な差はなかった。C<sub>10:0</sub>~C<sub>20:0</sub>の脂肪酸のうち胃液分泌を有意に抑制した活性の強い順に上位から5種類の脂肪酸についてカルボキシル基の遊離していることが胃液分泌抑制活性発配に必須の条件であるかどうかを検討するため、各脂肪酸のmethyl esterについて胃液分泌抑制効果を調べた。その結果、Table IVに示したように100mg/kgの用量ではC<sub>14:0</sub> methyl esterのみに抑制活性が認められたが、200mg/kgの用量ではC<sub>14:0</sub>の他、C<sub>10:0</sub>、C<sub>12:0</sub>、C<sub>16:0</sub>のmethyl esterもそれぞれ胃液量、総酸度、総ペプシン活性を、またC<sub>13:0</sub> methyl esterは胃液量と総酸度を有意に抑制した。次にmethyl esterで最も強い活性を示したC<sub>14:0</sub>を中心にC<sub>10:0</sub>、C<sub>12:0</sub>、C<sub>13:0</sub>、C<sub>16:0</sub>のそれぞれの $\alpha$ -monoglycerideの示す胃液分泌抑制活性について検討した。Table Vに示したように100mg/kgの用量ではC<sub>14:0</sub> monoglycerideのみに胃液量と総酸度の有意な抑制活性を認め、200mg/kgの用量ではC<sub>10:0</sub>、C<sub>12:0</sub>、C<sub>13:0</sub>、C<sub>14:0</sub>、C<sub>16:0</sub>のmonoglycerideに強い抑制活性を認めた。

Table III. Effects of Various Fatty Acids administered intraperitoneally on Gastric Secretion in Pylorus-ligated Rats (4 hr)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Gastric volume (ml/100g b.w.)	Total acid output ( $\mu$ Eg/100g b.w.)	Total peptic activity (mg as tyrosine/100g b.w.)
Control <sup>a)</sup>	—	10	2.88 $\pm$ 0.45	323.2 $\pm$ 66.3	233.6 $\pm$ 23.5
n-C <sub>10:0</sub>	100	10	1.06 $\pm$ 0.12 <sup>***</sup>	100.4 $\pm$ 14.7 <sup>**</sup>	127.9 $\pm$ 39.1 <sup>*</sup>
n-C <sub>12:0</sub>	100	10	1.53 $\pm$ 0.30 <sup>*</sup>	146.9 $\pm$ 32.1 <sup>*</sup>	118.3 $\pm$ 23.8 <sup>**</sup>
n-C <sub>14:0</sub>	100	10	0.90 $\pm$ 0.07 <sup>***</sup>	88.9 $\pm$ 5.8 <sup>**</sup>	110.0 $\pm$ 21.5 <sup>**</sup>
n-C <sub>15:0</sub>	100	10	1.60 $\pm$ 0.23 <sup>*</sup>	192.3 $\pm$ 28.6	157.9 $\pm$ 27.7
n-C <sub>16:0</sub>	100	10	1.52 $\pm$ 0.27 <sup>*</sup>	158.0 $\pm$ 25.2 <sup>*</sup>	113.7 $\pm$ 18.6 <sup>***</sup>
Control <sup>a)</sup>	—	10	2.28 $\pm$ 0.23	244.3 $\pm$ 28.6	233.9 $\pm$ 20.1
n-C <sub>11:0</sub>	100	10	1.36 $\pm$ 0.27 <sup>*</sup>	166.7 $\pm$ 35.7	153.5 $\pm$ 48.7
n-C <sub>13:0</sub>	100	10	1.03 $\pm$ 0.15 <sup>***</sup>	96.0 $\pm$ 11.7 <sup>***</sup>	123.1 $\pm$ 14.4 <sup>***</sup>
n-C <sub>17:0</sub>	100	10	1.62 $\pm$ 0.45	178.2 $\pm$ 61.9	152.8 $\pm$ 40.8
n-C <sub>18:0</sub>	100	10	1.68 $\pm$ 0.20	168.6 $\pm$ 30.2	160.2 $\pm$ 30.7
n-C <sub>19:0</sub>	100	10	1.65 $\pm$ 0.32	168.5 $\pm$ 33.2	159.4 $\pm$ 38.6
n-C <sub>20:0</sub>	100	10	1.78 $\pm$ 0.32	177.4 $\pm$ 31.8	169.3 $\pm$ 33.9
Control <sup>b)</sup>	—	8	3.62 $\pm$ 0.53	369.1 $\pm$ 73.7	259.9 $\pm$ 37.1
Atropine sulfate	1	8	1.04 $\pm$ 0.20 <sup>***</sup>	86.2 $\pm$ 11.4 <sup>**</sup>	87.9 $\pm$ 12.2 <sup>***</sup>
	5	8	0.36 $\pm$ 0.07 <sup>***</sup>	33.0 $\pm$ 5.6 <sup>***</sup>	39.2 $\pm$ 5.6 <sup>***</sup>

All values represent mean  $\pm$  s.e.

a) 5% Acacia in saline.

b) Saline

Significantly different from the control group : \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Table IV. Effects of Various Fatty Acid Methyl Esters administered intraperitoneally on Gastric Secretion in Pylorus-ligated Rats (4 hr)

Treatment with methyl ester of fatty acid	Dose (mg/kg)	No. of rats	Gastric volume (ml/100g b.w.)	Total acid output ( $\mu$ Eq/100g b.w.)	Total peptic activity (mg as tyrosine/100g b.w.)
Control <sup>a)</sup>	—	8	2.21 $\pm$ 0.33	233.8 $\pm$ 41.7	162.3 $\pm$ 16.7
n-C <sub>10:0</sub>	100	8	1.84 $\pm$ 0.21	195.8 $\pm$ 25.5	135.6 $\pm$ 15.8
n-C <sub>12:0</sub>	100	8	1.93 $\pm$ 0.19	223.6 $\pm$ 19.4	135.4 $\pm$ 17.4
n-C <sub>13:0</sub>	100	8	1.53 $\pm$ 0.33	163.0 $\pm$ 32.9	122.4 $\pm$ 11.8
n-C <sub>14:0</sub>	100	8	0.97 $\pm$ 0.27*	101.3 $\pm$ 19.7*	89.3 $\pm$ 16.6**
n-C <sub>16:0</sub>	100	8	1.50 $\pm$ 0.39	175.6 $\pm$ 48.5	126.8 $\pm$ 22.3
Control <sup>a)</sup>	—	8	2.63 $\pm$ 0.28	273.8 $\pm$ 36.8	156.3 $\pm$ 26.1
n-C <sub>10:0</sub>	200	8	1.44 $\pm$ 0.29**	144.2 $\pm$ 31.4*	82.8 $\pm$ 12.0*
n-C <sub>12:0</sub>	200	8	1.12 $\pm$ 0.14***	103.9 $\pm$ 21.7**	74.9 $\pm$ 11.2*
n-C <sub>13:0</sub>	200	8	1.58 $\pm$ 0.31*	152.4 $\pm$ 32.9*	117.8 $\pm$ 11.8
n-C <sub>14:0</sub>	200	8	0.90 $\pm$ 0.18***	89.9 $\pm$ 19.2***	61.2 $\pm$ 7.3**
n-C <sub>16:0</sub>	200	8	1.22 $\pm$ 0.28**	108.1 $\pm$ 30.8**	84.4 $\pm$ 11.7*

All values represent mean  $\pm$  s.e.

a) 5% Acacia in saline.

Significantly different from the control group : \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.

Table V. Effects of Various  $\alpha$ -Monoglycerides administered intraperitoneally on Gastric Secretion in Pylorus-ligated Rats (4 hr)

Treatment with $\alpha$ -monoglyceride of fatty acid	Dose (mg/kg)	No. of rats	Gastric volume (ml/100g b.w.)	Total acid output ( $\mu$ Eq/100g b.w.)	Total peptic activity (mg as tyrosine/100g b.w.)
Control <sup>a)</sup>	—	8	2.27 $\pm$ 0.21	351.7 $\pm$ 36.9	155.1 $\pm$ 8.1
n-C <sub>10:0</sub>	100	8	1.71 $\pm$ 0.32	268.8 $\pm$ 56.5	146.9 $\pm$ 19.5
n-C <sub>12:0</sub>	100	8	1.97 $\pm$ 0.22	333.3 $\pm$ 43.3	160.6 $\pm$ 14.7
n-C <sub>13:0</sub>	100	8	1.71 $\pm$ 0.27	262.0 $\pm$ 32.6	130.0 $\pm$ 11.1
n-C <sub>14:0</sub>	100	8	1.56 $\pm$ 0.20*	247.6 $\pm$ 29.7*	139.7 $\pm$ 16.2
n-C <sub>16:0</sub>	100	8	1.41 $\pm$ 0.43	251.0 $\pm$ 67.3	124.4 $\pm$ 26.7
Control <sup>a)</sup>	—	8	2.47 $\pm$ 0.10	304.8 $\pm$ 18.3	185.1 $\pm$ 6.6
n-C <sub>10:0</sub>	200	8	0.87 $\pm$ 0.05***	88.5 $\pm$ 5.9***	89.0 $\pm$ 9.3***
n-C <sub>12:0</sub>	200	8	1.23 $\pm$ 0.38**	145.2 $\pm$ 41.0**	122.3 $\pm$ 25.9*
n-C <sub>13:0</sub>	200	8	1.02 $\pm$ 0.22***	120.1 $\pm$ 26.2***	139.5 $\pm$ 8.7***
n-C <sub>14:0</sub>	200	8	0.74 $\pm$ 0.09***	81.1 $\pm$ 10.3***	75.9 $\pm$ 7.6***
n-C <sub>16:0</sub>	200	8	0.75 $\pm$ 0.12***	82.0 $\pm$ 10.7***	65.0 $\pm$ 4.1***

All values represent mean  $\pm$  s.e.

a) 5% Acacia in saline.

Significantly different from the control group : \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.

### 第三章 ミリスチン酸の抗潰瘍活性および胃液分泌抑制機作に関する検討

前章において最も著明な胃液分泌抑制活性を示した C<sub>14:0</sub> をとりあげ、種々の実験潰瘍モデルにおける予防および治癒効果について検討した。C<sub>14:0</sub> は幽門結紮潰瘍 (Table VI), アスピリン潰瘍 (Table VII), ストレス潰瘍 (Table VIII) に対して有意な抑制作用を示し、さらに慢性潰瘍モデルである酢酸潰瘍 (Table IX) に対しても著明な治癒促進効果を示した。しかしヒスタミン潰瘍やセロトニン潰瘍

Table VI. Effect of Myristic Acid on Gastric Ulceration in Pylorus-ligated Rats(16 hr)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean ± s.e.)
Control <sup>a)</sup>	—	10	4.13 ± 0.52
n-C <sub>14:0</sub>	25 x 2 <sup>b)</sup>	8	3.14 ± 0.41
n-C <sub>14:0</sub>	50 x 2	8	1.70 ± 0.53 <sup>**</sup>
n-C <sub>14:0</sub>	100 x 2	10	1.63 ± 0.30 <sup>***</sup>

a) 5% Acacia in saline.

b) Myristic acid was administered intraperitoneally administered twice, immediately and 8 hr after the ligation.

Significantly different from the control group : <sup>\*\*</sup> p < 0.01, <sup>\*\*\*</sup> p < 0.001.

Table VII. Effect of Myristic Acid on Aspirin-induced Ulceration in Rats

Ulceration	Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean ± s.e.)
Aspirin-induced ulceration	Control <sup>a)</sup>	—	8	29.16 ± 4.60
	n-C <sub>14:0</sub>	25 <sup>c)</sup>	8	26.00 ± 2.83
	n-C <sub>14:0</sub>	50 <sup>c)</sup>	8	20.75 ± 3.72
	n-C <sub>14:0</sub>	100 <sup>c)</sup>	8	7.83 ± 1.48 <sup>***</sup>
	n-C <sub>14:0</sub>	200 <sup>c)</sup>	8	2.80 ± 1.08 <sup>***</sup>
	Control <sup>b)</sup>	—	8	30.64 ± 7.79
	Metiamide	50 <sup>c)</sup>	8	11.07 ± 2.50 <sup>*</sup>
Metiamide	100 <sup>c)</sup>	8	1.25 ± 0.84 <sup>***</sup>	

a) 5% Acacia in saline.

b) Saline

c) Myristic acid or metiamide was administered intraperitoneally after the ligation.

Significantly different from the control group : <sup>\*</sup> p < 0.05, <sup>\*\*\*</sup> p < 0.001.

Table VII. Effect of Myristic Acid on Stress-induced Ulceration in Rats

Ulceration	Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean $\pm$ s.e.)
	Control <sup>a)</sup>	—	8	13.1 $\pm$ 1.3
Stress-induced ulceration	n-C <sub>14:0</sub> <sup>b)</sup>	100	8	12.6 $\pm$ 2.7
	n-C <sub>14:0</sub>	200	8	7.3 $\pm$ 1.8*

a) 5% Acacia in saline.

b) Myristic acid was administered intraperitoneally twice 15 min prior to stress exposure and 10 hr later.

Significantly different from the control group : \*  $p < 0.05$ .

Table IX. Effect of Myristic Acid on Acetic Acid-induced Ulceration in Rats

Ulceration	Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean $\pm$ s.e.)
	Control <sup>a)</sup>	—	8	46.4 $\pm$ 3.9
Acetic acid-induced ulceration	n-C <sub>14:0</sub> <sup>b)</sup>	100	8	16.4 $\pm$ 4.0***
	n-C <sub>14:0</sub>	200	8	5.9 $\pm$ 2.3***

a) 5% Acacia in saline.

b) Myristic acid was administered intraperitoneally twice a day for 10 days from the second day after the operation.

Significantly different from the control group : \*\*\*  $p < 0.001$ .

Table X. Specific Radioactivity of Various Tissues at Different Intervals Following Intravenous Injection of 1-<sup>14</sup>C-Myristic Acid

Tissues	Specific radioactivity (cpm/g tissue)		
	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	4 <sup>a)</sup>
Liver	24.5 $\pm$ 3.2	18.8 $\pm$ 1.9	8.2 $\pm$ 0.6
Stomach	18.1 $\pm$ 0.4	15.3 $\pm$ 1.7	26.0 $\pm$ 3.7
Pancreas	8.6 $\pm$ 0.8	7.8 $\pm$ 0.5	5.2 $\pm$ 0.2
Kidney	16.6 $\pm$ 2.5	14.7 $\pm$ 0.9	7.5 $\pm$ 0.8
Adipose tissue	6.3 $\pm$ 0.5	6.5 $\pm$ 0.1	5.0 $\pm$ 0.2
Blood	2.0 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.1

All values represent mean  $\pm$  s.e. (n=5)

a) Time after injection (hr)

1-<sup>14</sup>C-Myristic acid was administered intraperitoneally at the dose of 1 $\mu$ Ci/100g body weight.



には効果はなく、C<sub>14:0</sub>の抗潰瘍作用は主に酸度の低下およびペプシン分泌の低下に基づくものであり、他の因子に対する作用は強くないと考えられる。

C<sub>14:0</sub>の胃液分泌抑制機作について検討を加えたがヒスタミン、テトラガストリンなどの体液性因子、プロスタグランディン生成系およびそのレセプターに対しても影響しないことを、さらに抗コリン性および生体内カテコールアミンの関与も少ないことを認めた。そこで<sup>14</sup>C-C<sub>14:0</sub>の生体内分布について調べたところ、Table Xに示したように他の臓器に比較し胃にC<sub>14:0</sub>の分布が高く、さらにその存在形としては主に遊離の脂肪酸およびリン脂質であることを認めたことから (Table XI)、胃液分泌における最終的な mediator である数種の胃粘膜酵素系に対する影響について検討した。その結果、Table XIIに示す如くC<sub>14:0</sub>は pepsin, Mg<sup>++</sup>-ATPase, adenylate cyclase に対し阻害活性を示すことを認めた。したがってC<sub>14:0</sub>の胃液分泌抑制機作の可能性としてそのような酵素系に対する関与が考えられる。

Table XI. Distribution of Radioactivity in Each Lipid Fraction from Rat Stomach administered <sup>14</sup>C-Myristic Acid

Time (hr)	% distribution of radioactivity					
	CE	TG	FA	DG	CH	PL
1	6.8 ± 2.8	11.4 ± 4.4	28.8 ± 1.0	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.9	44.2 ± 5.3
2	3.0 ± 1.8	13.7 ± 1.2	32.9 ± 3.9	0.6 ± 0.3	5.7 ± 2.2	44.2 ± 3.0
4	6.0 ± 2.1	19.5 ± 0.9	32.1 ± 3.0	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	40.6 ± 1.0

All values represent mean ± s.e. (n=5)

CE : cholesterol esters, TG : triglycerides, FA : fatty acids, DG : diglycerides,

CH : cholesterols, PL : polar lipids

Table XII. Effect of Myristic Acid on the Activity of Pepsin, Histidine Decarboxylase, Mg<sup>++</sup>-ATPase, Carbonic Anhydrase and Adenylate Cyclase, *in Vitro*

Concentration (M)	Inhibition (%)				
	Pepsin	Histidine decarboxylase	Mg <sup>++</sup> -ATPase	Carbonic anhydrase	Adenylate cyclase
0	0	0	0	0	0
10 <sup>-4</sup>	2.3	0	2.3	0	6.6
10 <sup>-3</sup>	13.5	3.0	25.0	0	11.3
10 <sup>-2</sup>	22.5	4.4	43.2	0	41.2

#### 第四章 Iso系飽和脂肪酸類の合成とその胃液分泌ならびに抗潰瘍活性

胃液分泌抑制活性とアルキル鎖の長さの相関性をさらに確認するとともに分枝脂肪酸にも活性が存在するか否かを検討するため、炭素数12~16のiso系飽和脂肪酸を合成し、その胃液分泌抑制活性を測定した結果、50mg/kg, 100mg/kgの用量ではiso-C<sub>12:0</sub>~C<sub>15:0</sub>のすべてに有意な抑制活性がみられたが、25mg/kgの用量ではiso-C<sub>13:0</sub>とiso-C<sub>15:0</sub>に、また10mg/kgの用量ではTable XIIIに示すごと

く iso-C<sub>15:0</sub> のみに胃液量, 総酸度, 総ペプシン活性の有意な抑制活性を認めた。したがって iso 系飽和脂肪酸においても直鎖飽和脂肪酸と同様に活性発現にアルキル鎖の長さが重要な因子であることを認めた。次に抗潰瘍活性においても C<sub>14:0</sub> と同様, 特に胃液の消化力が主因とされる幽門結紮潰瘍 (Table XIV), アスピリンの逆拡散が原因とされるアスピリン潰瘍 (Table XV) に対して著明な効果を示した。

Table XIII. Effects of Various Fatty Acids on Gastric Secretion in Pylorus-ligated Rats (4 hr)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Gastric volume (ml/100g b.w.)	Total acid output (μEq/100g b.w.)	Total peptic activity (mg as tyrosine/100g b.w.)
Control <sup>a)</sup>	—	8	2.73 ± 0.26	298.9 ± 36.2	198.8 ± 32.2
Iso-C <sub>13:0</sub>	5	8	3.40 ± 0.28	320.3 ± 46.3	220.3 ± 35.6
Iso-C <sub>13:0</sub>	10	8	3.04 ± 0.38	304.6 ± 38.6	204.5 ± 42.6
Iso-C <sub>15:0</sub>	5	8	2.03 ± 0.29	250.2 ± 48.6	159.0 ± 23.5
Iso-C <sub>15:0</sub>	10	8	1.43 ± 0.33 <sup>**</sup>	129.1 ± 13.6 <sup>***</sup>	118.7 ± 7.0 <sup>*</sup>

All values represent mean ± s.e.

a) 5% Acacia in saline.

Significantly different from the control group : \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.

Table XIV. Effect of Iso-C<sub>15:0</sub> on Gastric Ulceration in Pylorus-ligated Rats (16 hr)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean ± s.e.)
Control <sup>a)</sup>	—	8	3.6 ± 0.4
Iso-C <sub>15:0</sub>	5 x 2 <sup>b)</sup>	8	3.1 ± 0.2
Iso-C <sub>15:0</sub>	10 x 2	8	1.9 ± 0.4 <sup>**</sup>
Iso-C <sub>15:0</sub>	25 x 2	8	0.8 ± 0.3 <sup>***</sup>

a) 5% Acacia in saline.

b) Isopentadecanoic acid was administered intraperitoneally twice, immediately and 8 hr after the ligation.

Significantly different from the control group : \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.

Table XV. Effect of Iso-C<sub>15:0</sub> on Aspirin-induced Ulceration in Pylorus-ligated Rats (7 hr)

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean ± s.e.)
Control <sup>a)</sup>	—	8	28.8 ± 2.4
Iso-C <sub>15:0</sub>	5 <sup>b)</sup>	8	28.3 ± 3.4
Iso-C <sub>15:0</sub>	10	8	17.0 ± 5.8
Iso-C <sub>15:0</sub>	25	8	16.3 ± 2.2 <sup>**</sup>
Iso-C <sub>15:0</sub>	50	8	5.2 ± 1.6 <sup>***</sup>

a) 5% Acacia in saline.

b) Isopentadecanoic acid was administered intraperitoneally after the ligation.

Significantly different from the control group : <sup>\*\*</sup> p < 0.01, <sup>\*\*\*</sup> p < 0.001.

## 結 論

- 1) ラット胃液分泌抑制活性を指標として、乾燥ビール酵母より活性本体の抽出を行い胃液分泌抑制成分を得た。胃液分泌抑制成分はGC-MS分析の結果9種の脂肪酸混合物であることを明らかにした。
- 2) 乾燥ビール酵母から単離同定された直鎖脂肪酸類およびその関連脂肪酸類について構造と活性の相関性を調べる目的で胃液分泌抑制作用を検討した。その結果、最も著明な抑制活性を示したのはC<sub>14:0</sub>とiso-C<sub>15:0</sub>の各脂肪酸であった。
- 3) 実験的消化性潰瘍のうちC<sub>14:0</sub>は幽門結紮潰瘍、アスピリン潰瘍に対して著明な抑制作用を、さらに酢酸潰瘍に対しても有意な治癒促進効果を示した。しかし、ヒスタミン潰瘍、セロトニン潰瘍に対しては殆んど無効であった。
- 4) C<sub>14:0</sub>の胃液分泌抑制機作について検討した結果、ガストリン、ヒスタミン、などの体液性因子、またプロスタグランディン生合成系およびそのレセプターに対しても影響しないことを認めた。さらに抗コリン性および生体内カテコールアミンの関与も少ないことを認めた。
- 5) 1-<sup>14</sup>C-C<sub>14:0</sub>を用い、ラットにおける生体内分布について検討した。その結果、他の臓器に比較し胃にC<sub>14:0</sub>の分布が高く、さらにその存在形としては主に遊離の脂肪酸およびリン脂質であることを認めた。
- 6) 胃粘膜酵素系に対するC<sub>14:0</sub>の*in vitro*での影響について検討した結果、pepsin, Mg<sup>++</sup>-ATPase, adenylyate cyclase に対して阻害作用を示した。

## 論文の審査結果の要旨

乾燥ビール酵母より胃液分泌抑制物質としてC<sub>14:0</sub>(myristic acid)を中心とする脂肪酸類を同定し、その胃液分泌抑制活性に基づく抗潰瘍作用、またその作用機作として胃粘膜酵素系に対する阻害活性を検討した。さらにiso型についても同じく研究を進めiso C<sub>15:0</sub>が最も有効なことを認めた。よって本論文は薬学博士としての価値ある論文と認める。