

## 第二部 ミミズ酵素・ルンブロキナーゼが血栓を溶かす

## 第四章 線溶活性物質、ミミズ酵素「ルンブロキナーゼ」の発見 前半

調べれば調べるほど、さまざまな可能性を持っているミミズの“おもしろさ”に魅せられた博士は、本来専門にしていた血栓症の治療のためにもミミズを利用する事は出来ないだろうかと言う着想にたどり着き、本格的にミミズの線溶活性について研究を始めました。

第一部の復習。ヒトは出血を防ぐために出血を止める凝固機構を持っていますが、一方で、凝固した血液を溶かす作用も持っています。血管内で凝固した血液がそのまま残っているのは血流のじまになるからです。

この現象は、最終凝固物質であるフィブリン（線維素）をプラスミンというタンパク分解酵素が分解することで起こる為、その線維素を溶解する酵素を線維素溶解酵素といました。

この酵素の活性についてです。線溶酵素の活性とは、内皮細胞から t-PA や u-PA と云うタンパク質分解酵素が分泌され、血液中を流れているプラスミノゲンと云うタンパク質をプラスミンと云う活性酵素に変換する事。

活性酵素であるプラスミンが出来る事で、凝固物質フィブリンが分解されるのです。博士はミミズの線溶活性の研究を始めましたが、これは、ミミズが t-PA や u-PA 等のタンパク質分解酵素に似た物質を持っているのか、又その酵素の力はどれほどなのかを調べる研究だったと言う事が出来ます。

フィブリン平板法と云う線溶活性を測定する方法で開始しました。シャーレの中に人工の血栓を作り、その中に測定したいもの（検体）を滴下し、フィブリンが溶けるかを調べます。検体の溶かす力の強さでフィブリンが溶解する面積が大きくなるので、その大きさから線溶活性の強さを調べる方法です。

シャーレにミミズ（ルンブルクス・ルベルス）を頭から 1センチ位に切り分けた物を順番に並べると、頭の方から 3分の1位のフィブリンが溶けていました。其処の内臓の中からフィブリンを溶かす線溶物質が出ている事を示しています。博士のミミズ酵素に関する発見はこのシャーレで起こった結果から始まったのです。ミミズに線溶活性物質が有るのではないかと云う閃きを科学的に裏付けするものでした。

ミミズ酵素の活性測定の実験を始める為、ミミズの乾燥粉末を作る必要が出てきました。苦勞の末、ミミズの体から多く含まれている泥を全部吐かせ、機械ですりつぶし、マイナス 80°Cで凍らせたものを真空の中に入れて水分を徐々に抜き、ミミズ凍結乾燥粉末が完成しました。

研究室の大学院生らと共にさまざまな測定を試みましたが、フィブリン平板法は他の測定方法に比べ簡単な上、時間をかけて変化を見る事が出来ると云う利点がありました。

ミミズ乾燥粉末を生理的食塩水に溶解し 37°Cに保温しておき、毎日取り出してフィブリン平板法によって測定を続けました。測定を始めた日からフィブリンを溶解する活性がどんどん強くなっている事が分かりました。

10日目位まで急激に活性の上昇が見られ、50日経っても穏やかに活性の上昇があり、75日迄測定をした結果、大変驚くべき事に、75日経過してもなお線溶活性が高まり続けている事が分かりました。

ミミズ乾燥粉末を作る為に泥を吐かせるには、うなぎ料理屋のうなぎの扱い方を参考にしてみたそうです。研究をされている方々、目の付けどころが違いますよね。そしてとうとう皆様にご愛飲頂いているミハラルベルスに繋がる研究が始まったわけです。次回は後半です。

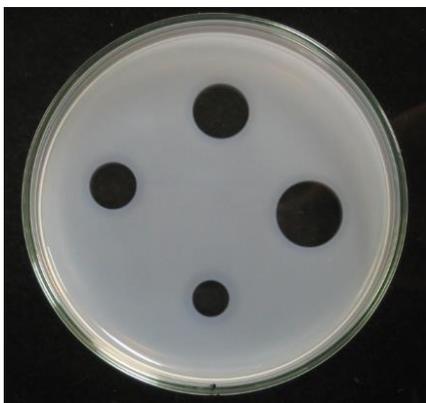
第二部 ミミズ酵素・ルンブロキナーゼが血栓を溶かす

第四章 線溶活性物質、ミミズ酵素「ルンブロキナーゼ」の発見 後半 その1

後半はその1とその2に分けて、ご紹介いたします。

博士は、血栓症治療に使われているウロキナーゼという薬とミミズ酵素粉末によるフィブリン（血栓）溶解の違いを比べてみることにしました。ウロキナーゼを滴下すると濃度が濃いほどフィブリンがよく溶け、溶解面積が広い事が分かります。そこで、ミミズ酵素粉末を生理的食塩水に溶かして 37℃で 50 日間保温したものの上澄み液を滴下したフィブリン平板と、ウロキナーゼを滴下したフィブリン平板を比べました。その結果、ミミズ酵素粉末を溶かした液体はウロキナーゼを滴下したものより倍の広さで溶けることがわかりました。

この実験で、治療で使われるウロキナーゼよりも線溶活性の高い酵素がミミズの体内に有るのではないか、という仮説を立てる十分な結果を得ることができました。



左がフィブリン平板法での溶解実験の一例です。

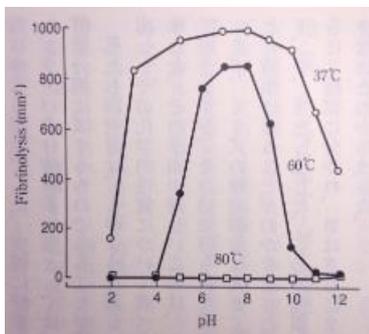
フィブリンとは、血栓を形成する物質です。シャーレという実験用のお皿の中に、人工的に血栓を作った状態がフィブリン平板です。

ここにミミズ酵素を溶かした液体を垂らしたところ、時間とともにフィブリンがだんだんと溶けはじめました。血栓溶解能は、溶けた範囲の面積で測定することができるのでまさに一目瞭然。この方法で“ミミズ酵素が血栓を溶解する”ことが確かめられました。ちなみに左の写真は、ミハラルベルスを溶かした液体濃度を変えて測定した結果です。濃度が濃い順番に、フィブリンが溶けることがわかります。

次に行った実験は、ミミズがもつタンパク質分解酵素の化学的性質を突き止める事でした。実はこの実験結果は、従来の常識からかけ離れたものでした。

生体内酵素の至適 pH は、 $7.4 \pm 1.0$  が常識で、それ以上でもそれ以下でも活性は消失してしまいます。しかしながら、ミミズのタンパク質分解酵素の至適 pH は 3 から 10、酸性からアルカリ性までの広い範囲で活性が見られました。（pH 値は 0-14 の間で、7 が中性。小さくなるほど酸性、大きくなるほどアルカリ性）

次に、さまざまな pH の下で、温度を変えて実験してみました。



左図はミミズのタンパク質分解酵素の科学的性質を表したものです。

37℃、60℃、80℃で 30 分置いた後の測定結果が 3 本のグラフで示されています。

- (1) 37℃で 30 分置いた後測定・・・⇒ pH3-10 の間で活性あり
- (2) 60℃で 30 分置いた後測定・・・⇒ pH5-9 の間で活性あり
- (3) 80℃で 30 分置いた後測定・・・⇒ 活性なし

この結果からミミズ酵素は熱に強く、広い pH で活性を示すタンパク質分解酵素であることがわかったのです。

美原博士はヒトが生きていく為に大切なものを発見したのだと思います。そしてその発見は、フィブリン平板にミミズを置いてみる、というとても簡単な出来事からスタートしたことがわかりました。菅野

第二部 ミミズ酵素・ルンブロキナーゼが血栓を溶かす

第四章 線溶活性物質、ミミズ酵素「ルンブロキナーゼ」の発見 後半 その2

後半のその2です。

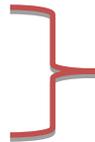
博士は更に、ミミズから純粋な酵素を取り出し、化学的性質を徹底的に調べました。  
この酵素は大きく分けて3種類の酵素群から成っていました。

ミミズ酵素にはIからIIIのグループがある

Iグループは更に3種類

IIグループは1種類

IIIグループは更に2種類



ミミズ酵素とは  
世界初の新しいタンパク質分解酵素  
全部で6種類

ミミズ酵素とは世界初の新しいタンパク質分解酵素であり、全部で6種類あることを見つけました。

これらの酵素は、博士ご自身により命名されましたが、実験に使用したミミズの学名 (*Lumbricus rubellus*) からルンブロキナーゼ (*Lumbrokinase*) となりました。

ミミズの学名 (*Lumbricus rubellus*)

ルンブルクス・ルベルス



美原博士が命名したミミズ酵素 (*Lumbrokinase*)

ルンブロキナーゼ

次にそれぞれの酵素のアミノ酸組成の詳細についても調べました。

アミノ酸の割合では、哺乳動物が持っているリジン、プロリンは少なく、昆虫の持つアスパラギン酸、アスパラギンが多い事が分かりました。

またアミノ酸の並び順も調べました。配列が分かれば、人工的にミミズ酵素の合成物質を作る事にも繋がります。しかし、これは一生をかけても解明できないという専門家の助言により断念し、ミミズ線溶酵素が人体にもたらす効果に関する研究に主体を移すことにしました。

(編集後記)

ここまで、ミミズ酵素がもつ性質についてご紹介してまいりました。

まず、皆様にお届けしているミハラルベルスですが、「美原先生が発見して命名したルンブロキナーゼを含んでいる商品」ということで、ミハラルベルスになったわけです。で、このルベルスってどこから？と思われていた方々には、今回の記事により、博士が実験に使用されたミミズの学名が由来となっていることをご理解いただけたのではないのでしょうか？実は、一時はとても言いにくい名前だと言われていたのですが、美原博士の大発見がこのミミズに由来するものである以上、はずすことができない名称なのです。

博士のミミズ酵素大発見が、ある日何の気なしにフィブリン平板という人工血栓の上にミミズを置くことからスタートしたことは大変な驚きです。更にそのフィブリン平板を使って、血栓治療薬であるウロキナーゼとミミズ溶解液を比較し、ミミズ溶解液の方がウロキナーゼよりも広範囲にフィブリンを溶かすことを確認し、強い溶解能が発見されました。

化学的な性質を調べる中で、ミミズ酵素ルンブロキナーゼは、

- (1) 熱に強く、広い pH で活性を示すタンパク質分解酵素であること
- (2) 全部で6種類あること
- (3) アスパラギン酸、アスパラギンが多い事・・・もわかったのです。