

Lumbricus rubellus(赤ミミズ)の酵素による血栓溶解作用

美原 恒

はじめに

50年前、著者はインターンを終了し、慶應義塾大学医学部生理学教室に入局、恩師である林謙教授の下で研究をはじめた。第1回脈管学会は、林謙教授の主催であったため、著者の最初の学会出席が脈管学会となった。脈管学会は年とともに発展して大きくなり、大きなホテルで行われるようになったが、第1回は慶應義塾大学医学部の解剖学と生理学の講義に使われる講堂で行われた。著者はその後、慶應の助教授から神戸医科大学(現神戸大学医学部)の生理学教授に転任された岡本彰祐教授の下に行くこととなったが、第8回脈管学会はその岡本教授の主催となり、著者が学会責任者として準備を行った。その功で脈管学会理事に任命された。

著者自身が宮崎医科大学教授に就任した後、神戸大学医学部の植林和之放射線科教授が第16回の脈管学会を主催されることとなり、第8回脈管学会での経験を買われて植林教授の要請で学会のお手伝いをした。

このように、私にとって最も思い出深い学会が日本脈管学会である。

ところで、私の主たる研究テーマは脳血管障害の凝固・線溶系に関するものである。当時、このテーマの報告は脈管学会が一番適切な発表場所であったが、その後、新たに脳卒中学会や血栓・止血学会が発足したので、脈管学会での脳血管障害や凝固・線溶に関する発表は少なくなった。著者も脈管学会での発表は比較的少なくなった。そこで、この脈管学50周年記念論文として、私がライフワークとして行ってきた、抗血栓症食として線溶活性を上昇させる食材の研究と食用ミミズとして養殖されている *Lumbricus rubellus*(赤ミミズ)の経口投与による血栓溶解作用について述べることにする。

研究の背景

恩師林謙教授の命令で神戸医科大学に赴任した当時、岡本彰祐教授が世界初の線溶酵素抑制物質イブシロン・アミノカプロン酸を発見し、その臨床応用が始められた。そこで、まだ凝固・線溶系の研究があまりなされていなかった脳卒中の分野で、線溶活性の研究を兄の美原博とともに始めた。当時はCTもMRIもない時代で、脳卒中の患者が出たと聞けばそこへ駆けつけて診断・治療を行い、同時に脳卒中患者の線溶活性を測定した。死亡した症例は、すべて病理解剖を行った。その結果、発症24時間以内の脳卒中で、脳出血では線溶亢進が起っており、逆に脳梗塞では線溶活性が低下していることを発見し報告した¹⁾。さらに、その後、岡本教授により、さらに強力な線溶酵素抑制物質であるトラネキサム酸が発見された。このトラネキサム酸が脳出血に効果があることを動物実験で証明し発表した^{2,3)}。そのような背景もあり、神戸時代は、もっぱら脳出血と線溶系の研究を行い発表した。

1975年、著者は宮崎医科大学の創設とともに、生理学講座の初代教授として赴任した。その頃すでに、高血圧に対する治療とも相俟って脳出血の死亡率は低下しつつあった。そこで宮崎に移ってからは、血栓症に対する血栓溶解療法の研究に移った。最初は、血栓溶解剤として販売されていた線溶活性物質ウロキナーゼの利用方法について研究を行った。その結果を発表したところ、各地の開業医がこの方法は効果があると言い出し、ウロキナーゼの使用量は増大した。当時、ウロキナーゼは尿から抽出する高価な薬剤であり、一人の脳梗塞患者に使うウロキナーゼの価格は約100万円におよんだ。その結果、著者は各地の医療基金に再々呼び出されては、確かに貴方の投与方法は効果があると認めるが、あまりにも高価なので何とかもっと安価な方法を開発して欲しい、と要請された。

そこで著者は、日常食べたり飲んだりするものの食材

の中に、線溶活性を上昇させる物質が含まれていないかについて研究を始めた。まず、学生実習で種々のアルコール飲料を飲ませて、その際の血中線溶活性を測定した。その結果、宮崎など南九州でよく飲まれている本格焼酎を飲むと血中線溶活性が上がることを発見し報告した。焼酎に含まれる味やコクといった成分が内皮細胞からウロキナーゼを分泌させるものと考えられた。さらに納豆にも血中線溶活性を上昇させる効果があることを報告した。その後、共同研究者らが納豆から線溶酵素を抽出し、ナットウキナーゼと命名した。しかし、これらの持つ線溶活性は血栓溶解を行うには十分とは言えないと思われた。

ミミズ線溶酵素の発見

著者は1975年、新設された宮崎医科大学に教授として赴任すると同時に、動物実験施設長と建築委員長を兼任することになった。動物実験施設からは毎日大量の動物の糞便が排出される。それらには動物の毛が大量に含まれているため、排泄物をそのまま排水処理施設に流すと処理施設の装置が損傷されることが判った。そこでこれらの排泄物をフィルターに掛けて濾過した液体部分のみを処理施設に送ることにした。その結果、排泄物の固形部分は残ってしまうことが判った。この固形部分の処理について、行政当局は焼却処理をするようにと言ってきたが、焼却処理に必要な重油の量を実験によって確かめて計算した結果、重油代が年間300万円要することが判明した。面白いことに、宮崎医大動物実験施設に文部省から来る年間予算がちょうど300万円であった。施設の排泄物処理だけで年間予算を消費するわけにもいかず、四苦八苦していたところ、偶々、当時宮崎で種々の廃棄物処理にアメリカ産の赤ミミズ(*Lumbricus rubellus*)が利用されていることを知った。そこで、このミミズを使って動物施設の排泄物を食べさせようと試みたところ、よく食べることが判った。そこで、施設の裏にビニールハウスを造り、ミミズによって排泄物の処理を行うことにした。その結果、動物実験施設の排泄物処理問題は解決したが、増えるミミズを如何に処理したらよいか新たに問題となった。

ある日著者は、このミミズで自身の研究主題である線溶を確認してみた。線溶酵素測定に用いているフィブリン平板にミミズを切断して載せたところ、ミミズの体液に線溶酵素が存在することが判明した。そこで、この線溶酵素について化学的に追求することにした。まず、ミミズの皮の部分に線溶酵素の抑制物質があることが判った

ので、皮の部分を取り除いた内臓部分の凍結乾燥粉末を作り、これを実験用サンプルとして種々の研究を進めた。その結果、この線溶酵素は熱に強く、広いpHレンジを持つ新しい酵素であることが判った。さらに、この酵素を純化した結果、6種類の線溶酵素があり、そのうちの3種類はキモトリプシン様蛋白分解酵素であり、2種類はトリプシン様蛋白分解酵素であることが判った。1種類については既存の何れの蛋白分解酵素とも異なり、新規の蛋白分解酵素であると判った。さらにそれぞれのアミノ酸組成を調べたところ、この線溶酵素は構造的に非常に丈夫な酵素であることも判明した。この結果、これら6種類のアカミミズ線溶酵素を総称してルンブロキナーゼと自ら命名して報告した⁴⁾。これらの結果を踏まえ、これ以上の化学的追求は止めて、アカミミズ粉末の生体応用についての研究を始めた。

まず、ラットにアカミミズ粉末を経口投与すると、投与3時間後に血中線溶活性の亢進が見られ、その線溶活性は長時間持続することも判った。これは経口投与により内因性の線溶酵素を分泌させる可能性を示唆していた。さらにビーグル犬の経口投与実験で、人工的に作成した血管内フィブリンが4時間から8時間で溶解することも判明した。そこで、著者自身と関係者数人で、この粉末150mgを3年間にわたって1日3回服用してみた。その結果、とくに身体的に問題もなく、副作用らしきものも見られなかった。また、服み方についても種々試み、乾燥粉末をカプセル詰めにすれば服みやすいことも判った。

そこで教室員6人(28~39歳)と著者自身が乾燥粉末200mgをカプセルに封入し、17日間、毎日食後3回カプセルを服用し、その血中線溶系因子を投与前、投与後1, 2, 4, 8, 11, 17日に測定をすることにした。その結果、教室員6人の血中線溶活性は服用翌日から亢進するとともに、Fig. 1に示すごとくt-PA抗原量が上昇した。これはアカミミズ乾燥粉末そのものの線溶活性の他、内因性のt-PAが放出されたことを示している。さらに驚いたことは、Fig. 2に示すごとく、教室員6人から血管内フィブリンが溶解したことを示すフィブリン分解産物(FDP)が投与翌日に上昇したことであった。投与後、徐々にFDP量は減少して、17日目には検出されなくなった。これは、6人の血管内にフィブリンが存在していたが、アカミミズ粉末の投与で分解されたものと考えざるを得ない。アカミミズ粉末投与により血管内フィブリンは徐々に除去されて、17日目には完全に血管内フィブリンが除去さ

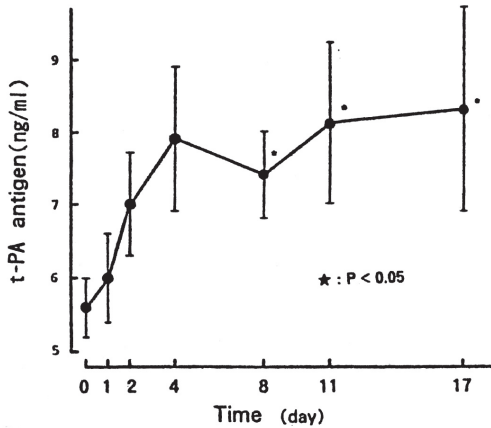


Figure 1 ミミズ乾燥粉末経口投与後の血中 t-PA 抗原量の変動。

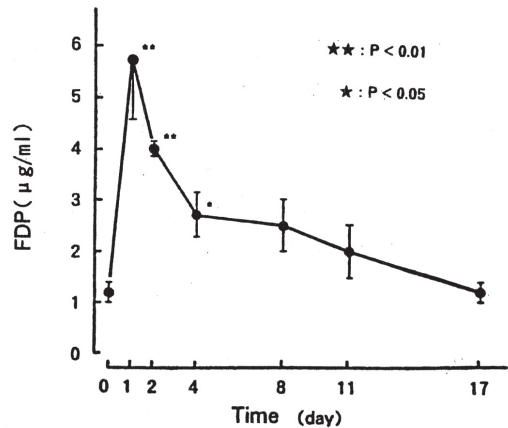


Figure 2 ミミズ乾燥粉末経口投与後の血中フィブリン分解産物(FDP)量の変動。

れたものと思われた。これら6人の血液検査に対して、著者自身の血液は、6人の教室員と異なりFDPの上昇はさほど見られなかった。前述の如く、数年前からアカミミズ粉末を服用していた結果、実験前からt-PA抗原量が多かったため、著者の体内には血中線溶活性が充分にあり、血管内にフィブリンは存在していなかったと考えられた⁵⁾。その後さらに研究を進めた結果、20歳前後の健康な人間にアカミミズ粉末を経口投与してもFDPの上昇は見られず、25歳を過ぎたところからFDPが出現することが判った。すでに線溶系の研究者により、25歳を過ぎると何らかの血管内血栓が出来始める可能性がある指摘されていたので、そのことを裏付ける結果となった。また、実際に「25歳はお肌の曲り角」という言葉もあり、皮膚血流にも線溶系が関係していることを伺わせた。

その後、著者らのミミズ研究は、新聞やテレビで発表された。また、中国の人民日報にも掲載され、中国各地から詳細を知らせて欲しいという手紙が沢山来た。その中にハルビン師範大学の研究者からの手紙があった。その方の家に代々伝承されているミミズ粉末作成法を用いて500人の脳血栓症患者に投与した結果、70%に改善効果があったと知らせて来た。また、韓国のソウル大学の李文鎬内科教授との共同研究で、糖尿病に効果がある可能性も示唆された。そこで数人のII型糖尿病の方に飲んでもらったところ、境界型糖尿病と言われる方の血糖値が、服用後には低めに抑えられる効果が見られた。また、男性のポテンツが上がったという報告や、女性が閉経後でもミミズ服用で月経が起ったという話を聞いた。

今までホルモン分泌が低下するのは老化によるホルモン臓器の疲弊と思われてきたが、実はホルモン臓器への微小循環系に血栓が出来て血流が低下した結果、ホルモン産生が出来なくなったという可能性もあるのではないかと考えられた。微小循環の血栓をミミズ粉末により溶解することで、ホルモン産生が復活するものと思われた。

次に、ミミズの医療への応用を検討した。大正年間に、東大の田中伴吉、額田晋によりミミズの皮部分より解熱作用を持つ物質が同定され、ルンプロフェリンと命名して報告されている⁶⁾。著者の発見したミミズ線溶酵素はミミズの内臓に存在するもので、ミミズの皮には前述のように線溶抑制物質が存在しているため、著者の発見した血栓溶解作用を持つ線溶酵素は、解熱剤としてミミズの皮から抽出されたルンプロフェリンとは別物である。しかしながら、過去の文献でミミズの薬理作用を調べた結果、宋時代に中国で出版された『重修政和証類本草』という本の中に、すでに地球上から紛失された『日華子』という書物に『ミミズは中風を治す』と書かれていることを発見した。中風とは脳卒中のことであり、脳卒中とは脳梗塞のことも含んでいる。ミミズが脳卒中に対する効果のある物質を含んでいることは、著者の研究が現代医学的に解明したことになる。

それらの結果を総括し、血栓症予防にアカミミズ粉末が使えるのではないかと考えた。現在、心筋梗塞や脳梗塞の発症後、治療およびその再発予防に使われている薬剤は、血小板凝集抑制作用を持つものか凝固抑制作用を持つものがほとんどである。生理学的に凝固・線溶系を考えて

みると、血管が障害されて出血した場合、最初に血小板の凝集により一次止血が起り止血をする。さらにその部位に凝固が起り、そのフィブリン塊を足場にして血管の修復が行われ止血が完了する。しかし、そこにはフィブリンが残っており血流を途絶している。このフィブリンを溶解するために線溶系が発動されて線維素溶解が起り血流を再開させるのである。こう考えてくると、血小板凝集抑制剤や凝固抑制剤はヒトのもつ生体防御作用を阻害して治療する薬剤と言えよう。事実、血小板凝集抑制剤や凝固抑制剤の投与時には、出血傾向になっていないかを常にチェックしていなければならない。その点、線溶は余分なフィブリンを除去するのであるから、生体の防御作用を阻害することにはならない。また現在、線溶活性剤として用いられている薬剤は、u-PA(ウロキナーゼ)またはt-PAのような静注剤だけである。その点、ミミズ粉末は経口投与によって線溶活性効果があるので利便性に優れ、利用価値は高いと考えた。これらの結果を踏まえて、アカミミズ粉末をサプリメントとして血栓予防に役に立てようと考えた。

実際にサプリメントとして、このアカミミズ粉末が発売されることとなった。その結果、多くの人に愛用されるとともに、多くの使用経験が寄せられた。まず、最初に報告されたのは前述のポテンツが上がったという経験である。多くの男性が著者のところに来て、耳元で『有難うございます』と囁くのは、皆その話であった。女性で多かったのは、冷え症が解消されたという報告である。冷え性と呼ばれる症状には、種々の原因があると思うが、その中に末梢血管の血栓による循環不全で起るものがあり、それには効果があっても不思議ではないと考えた。また、興味を引いたのは視力が良くなったという報告である。実は、著者は現在78歳であるが、普段新聞などを読む時にも老眼鏡なしで読んでいる。『本当に読めるのですか』と不思議そうに尋ねてくる人がいるが、次に『若い時は近眼だったのでしょ』と多くの人が言う。そこで自動車免許証を出して、どこにも眼鏡使用と書かれていないことを示す。著者は、これは遺伝的なものだろうと思っていたが、多くの人からミミズを服んで目が良くなったと聞くと、どうも著者が老眼にならないのは50代からミミズを服んでいたためではないかと思うようになった。その他にも耳鳴りが治ったという話や肩こりが良くなったという話もある。アトピー性皮膚炎の症状がなくなったという例もあった。このような不思議とも思える症状改善の話には事欠かないが、これらのことを考察す

ると、病気とも言えない多くの日常的な身体障害の中に、末梢血管の血栓が原因で微小循環不全が起っている例は少なくないのではないかと考えられた。

現在、日本の保険医療では薬剤による予防は出来ないことになっている。しかし、血栓症は国民的に重篤な病気であり、死因ともなるが、死なないうまでもその後に大変な後遺症を残しかねない病気である。また、血栓症ではなくても、加齢とともに血管内にフィブリン沈着が起きて様々な身体障害を起していることは多いと考えられる。常に血管内の血栓そのものであるフィブリンを除去し、微小循環を改善させておくことは、全ての疾患の予防となり、大変重要と考えられる。

そのような意味で、アカミミズのサプリメントを作ったが、保険医療の下で広めていくことは大変困難なのが現状である。とはいえ、質の高いサプリメントがきちんと広まれば、本当の予防食材として多くの高い効果をもたらすものと期待している。現在も臨床応用に向けた研究は続けており、この論文を読んで興味のある方がいれば、ぜひご連絡いただきたい。

著者は、血液生理学者の立場から、薬だけでなく日常の食材から血栓症を予防することをこれまで提唱し、様々な研究を行ってきた。これからも、医療を治療と予防の両面からとらえ、人々に貢献できる仕事を続けることが、研究者としての使命だと感じている。

文 献

- 1) Mihara H, Takatama M, Yoshida Y, Mihara H: Studies on variation in plasmin (blood fibrinolysin) activity in cases with apoplectic disease. *Keio J Med*, 1962, **11**: 145-153.
- 2) Mihara H, Fujii T, Okamoto S: Fibrinolytic activity of cerebrospinal fluid and the development of artificial cerebral haematomas in dogs. *Thromb Diath Haemorrh*, 1969, **21**: 294-303.
- 3) 美原 恒: 実験的脳出血(血腫)の進展と線溶系. *脈管学*, 1969, **9**: 165-168.
- 4) Mihara H, Sumi H, Yoneta T et al: Novel fibrinolytic enzymes extracted from the earthworm *Lumbricus rubellus*. *Jpn J Physiol*, 1991, **41**: 461-472.
- 5) Mihara H, Sumi H, Mizumoto H et al: Oral administration of earthworm powder as possible thrombolytic therapy. In: Tanaka K ed. *Recent Advances in Thrombosis and Fibrinolysis*. Academic Press, Tokyo, 1991, 287-298.
- 6) 田中伴吉, 額田 晋: 蚯蚓・解熱作用及び其有効成分ニツキテ. *東京医学会雑誌*, 1915, **29**: 221-251.