

## [講座] 分子生物学的レベルよりみた子宮筋収縮弛緩機構について

加 藤 宏 一\*

(昭和45年11月16日受付)

### 要 旨

分子生物学的レベルで子宮筋収縮弛緩機構を検討し、つぎのごとき結論に達した。

子宮筋の場合：筋収縮因子 Ca は静止時筋細胞膜外に存在し、膜が depolarization を起した時、Ca は筋細胞膜内に passive Transport で入り、細胞内の Actomyosin 中の Troponin に結合して、Myofilament が収縮する。弛緩の際は、膜の repolarization が起こり、筋細胞膜の active Transport により、Ca は膜外に汲み出され、筋は弛緩する。

骨格筋の場合：Ca は子宮筋の場合とその態度が異なり、膜内で Troponin と Sarcoplasmic reticulum などの間を往き来して筋の収縮弛緩を行なう。

**Keywords:** Uterine contraction and relaxation

### 緒 言

われわれ産科医の研究目的の1つに、分娩発来機序および子宮筋収縮弛緩機構の解明という問題がある。これらのものを解明し、それを臨床に応用することにより臨床医学の進歩発展がなされるものと考え。ここにわれわれ共同研究者と共に行なった一連の研究は、近年急速に発展した分子生物学的研究方法を導入して、子宮筋収縮弛緩機構を検討したものである。

### 子宮筋の形態学的検討

この研究をより容易に理解するために、すでによく解明されている骨格筋と対照しながら子宮筋の問題を述べた方がよいと思ひ、まず形態学的面から記述する。

#### 1) 子宮筋の電子顕微鏡像

骨格筋の電顕像 (photo 1, 2) は Muscle fiber は Myofilament より成り立ち、太い Myosin と細い Actin が整然と並んでおり、Z-Band, I-Band, A-Band などが認められる。しかし子宮筋は骨格筋と異なり、Myofilament も明瞭でなく Myosin, Actin の区別は判明せず、その走行も明瞭でない (photo 3)。

#### 2) 子宮筋収縮方法についての弾力編み説

ところが、子宮筋を glycerol の中につけて  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存しておく、筋膜や可溶性の蛋白質および無機物質などはすべて筋細胞膜外に溶出してしまい、不溶性蛋白質である Actomyosin のみがあるまま構造をくずさずに残るが、この glycerol 筋を電子顕微鏡で検討すると、Myofilament は方向性が明らかになり、ある種の法則性も考え得られる (photo 4)。骨格筋の場合、Myosin と Actin が slide して筋収縮弛緩を行なっていることがすでに Huxley の sliding 学説として確立している

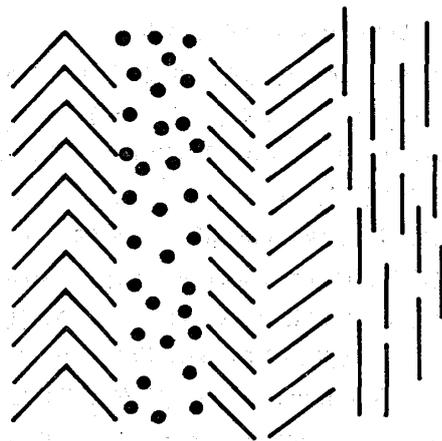


図 1. 子宮筋筋原線維模型 (弾力編み説の Scheme)

\* 東京医科歯科大学医学部産科婦人科学教室

Koichi KATO: The Contraction-Relaxation System of the Uterine Muscle as Observed from the Viewpoint of Molecular Biology.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.

Received for publication, November 16, 1970.

が、子宮筋の収縮機構については未だ未解決のまま残されている。われわれはこの電顕像や、後述する種々の生化学的成績を基礎にして、次のような scheme を考案した(図1)。

すなわち、毛糸編みの変形のごとく考え、子宮筋収縮方法に関して弾力編み説を提案したいと思う。

このような構造を考えると、子宮という球形臓器が収縮弛緩を繰り返す分娩機構に子宮筋構造は合目的にできているといえよう。

### 筋収縮性蛋白質である Actomyosin についての生化学的方面の検討

#### 1) 子宮筋 Troponin の筋収縮における役割りに関する実験

現在骨格筋の収縮に関与している蛋白質 Actomyosin は Actin, Myosin, Tropomyosin, Troponin の4つの蛋白質から成り立っていると考えられている。子宮筋の場合もこれら4つの蛋白質をそれぞれ抽出精製し、それら4つの蛋白質を種々組み合わせ、さらに Mg, Ca, ATP を添加して超沈澱現象が起こるか否かを検討した。ここで超沈澱現象とは Szent-Györgyi が見出した試験管内での筋収縮であると確認されている現象で、蛋白質の等電沈澱とは異なり、さらりとした凝集沈澱を生じ、Actomyosin に特有なものである。子宮筋の場合も骨格筋の場合と同様 Mg, Ca, ATP 存在下で4蛋白質が存在しないと Actomyosin 特有の超沈澱現象は生じないことを証明した。そして Troponin と Ca の結合様式には子宮筋型と骨格筋型があることも証明した。

#### 2) 合成 Actomyosin に関する実験

次に Actomyosin の主成分である Actin と Myosin とで Actomyosin を作る最適結合量を検討した。

結果は Actin 対 Myosin 重量比 1:4 および 1:3 が好条件であることがわかった。

3) そこで Progesterone 優位の妊娠時, estrogen 優位の分娩時および Progesterone または estrogen 投与時の子宮筋より抽出した Actomyosin の超沈澱を行なったところ, 分娩時および estradiol を投与したものから抽出した Actomyosin は著明に超沈澱を起こしたが, 妊娠時および Progesterone を投与した場合には超沈澱は不著明であった。

4) 以上の子宮より直接 Actin および Myosin を抽出して, その重量比を比較したところ, estradiol 投与例では Actin: Myosin=1:4.6, Progesterone 投与例では Actin: Myosin=1:2.0 であり, 妊娠時では, estradiol+Progesterone 投与例と同じ前2者のほぼ中

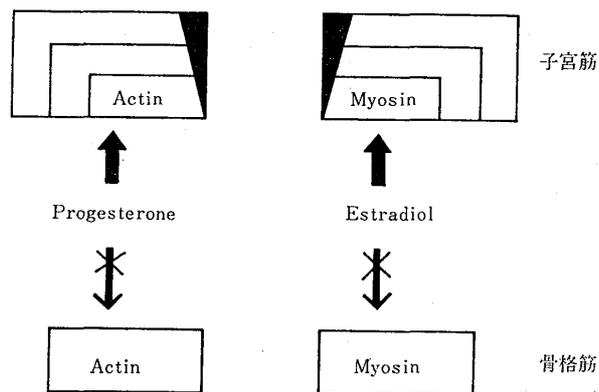


図2. Ed. または p. の Actomyosin 構成構造に対する影響

間の値を示した。

以上の成績を総合し, estradiol と progesterone の Actomyosin 構成構造に対する影響の Scheme は次の図2のごとくである。

現在分子生物学者の大きなトピックテーマは分子レベルでの Hormone の作用機序であるが, この Actomyosin が子宮筋の場合のみ性 Steroid Hormone でその構成構造が変化するという事実の発見は興味ある問題と考える。

以上のごとく Progesterone は子宮筋 Actin 量を増加させ, estradiol は Myosin 量を増加させ全体として Actomyosin の構成が変化し, 子宮筋収縮弛緩機構に関与していることを見出した。

#### 5) 子宮筋 Actomyosin-ATPase 活性および超沈澱に対する無機イオンの影響

子宮筋 Actomyosin-ATPase 活性に対し, Mg, Ca は賦活的に作用し, Ca, Mg を Actomyosin から取り除くと ATPase 活性は消失するが, Ca または Mg を再添加すると再び ATPase 活性は出現する。

しかし超沈澱現象について検討すると Ca または Mg の添加は超沈澱を著明にする。次に EDTA で処理した場合, 超沈澱は起こらなくなるが, これに Ca または Mg を添加すると再び超沈澱が起こった。しかし特に Ca を選択的に強力に chelate する薬剤 GEDTA で Actomyosin を処理した場合は, Ca を添加した場合のみ超沈澱を認めるが, Mg のみを添加した場合は超沈澱は生じない。

以上のことより, Actomyosin-ATPase 活性は Ca も Mg も影響を与えるが, 筋収縮現象である超沈澱現象よりみると, Caこそ収縮因子の本態であることがわかる。

#### 6) 性 Steroid Hormone の Actomyosin におよぼす影響

estradiol を投与した場合、Actomyosin-ATPase 活性は賦活され、Actomyosin 中の Ca および Mg 含有量も増加した超沈澱も著明に起こった。

Progesterone を投与した場合は、Actomyosin-ATPase 活性および Actomyosin 中の Ca および Mg 含有量、超沈澱現象とも対照と比較して全く変化を認めなかった。

以上のことより Progesterone は estradiol と拮抗的に働いていることが判明した。

#### 7) Actomyosin-ATPase 活性と超沈澱との関連性について

Actomyosin-ATPase 活性と超沈澱との関連を検討し、ATPase 活性の高低を検べることにより、筋収縮の強弱を論じてよいか否かを調べた。妊娠時および Progesterone を投与した場合の子宮筋より抽出した Actomyosin は ATPase 活性においても超沈澱現象の強弱においても分娩時および estradiol を投与した場合に比較し低値を示した。このことは Actomyosin-ATPase 活性の変動を比較検討することにより、筋収縮の強弱を判定しても間違いではないと言えよう。

#### 8) 分娩、妊娠時の子宮筋 Actomyosin-ATPase 活性について

前述の理論によりラット子宮筋を用いて分娩、妊娠時の Actomyosin-ATPase 活性を比較検討した。

結果は妊娠時低活性を維持していた ATPase 活性は分娩時急激な高活性を示し、また面白いことはラット双角子宮の場合、一側角のみ分娩中で、他側角は未分娩の場合のそれぞれの ATPase 活性を比較した時、同一時期、同一個体の場合でも分娩中の子宮角の方は ATPase 活性は高値を示し、未分娩の子宮角の方は低活性を示した。これは以上の実験成績を裏付けると同時に子宮筋収縮は急激にかつ局在性に起こるものであることを示すものである。

#### 9) 子宮筋内 Progesterone 量の変動について

以上の成績と子宮筋内 Progesterone 量とはどのような関係にあるかを検討する必要がある。Progesterone が Actomyosin-ATPase 活性を低値に保つことを証明したが、果たして子宮筋内の Progesterone 量はその時いかようになっているか。

妊娠末期および分娩時の子宮筋内 Progesterone 量はそれぞれ平均  $0.62 \pm 0.027 \mu\text{g/g}$ 、 $0.36 \pm 0.023 \mu\text{g/g}$  でその差を認め、また同一個体ラット自然分娩時双角子宮筋内 Progesterone 量も分娩側  $0.34 \pm 0.002 \mu\text{g/g}$  未分娩側  $0.59 \pm 0.007 \mu\text{g/g}$  であり、これらの成績は Progesterone の妊娠、分娩に関する作用の点から観察すると非常に局

在性の作用を示したものであり、子宮筋内 Progesterone の local hormone としての意義を確立し、現在までの血中、尿中の Progesterone、Pregnandiol の測定による考察より、直接子宮筋内 Progesterone 量の定量による考察の方がより意義があることを示した。

#### 10) Microsome に関する実験

江橋により骨格筋 microsome の精細な研究が行なわれ、in vitro の実験で  $\text{Ca}^{2+}$  は骨格筋 microsome と結合し、また microsome 添加実験では、Actomyosin は超沈澱を起こさないことより microsome は骨格筋弛緩因子であることがわかり、かつ microsome の中の Sarcoplasmic reticulum (小胞体) が本当の弛緩因子であることが証明された。

そこで、子宮筋弛緩機構についても当然 microsome が問題になってくると思う。

a) microsomal Fraction の Ca 含有量は性 Steroid Hormone 投与および分娩時、分娩後の比較においてはほとんど差を認めなかった。

かつ、Ca 吸着能に関する実験では反応混液中に蓚酸を添加すると吸着能を示す結果を得たが、蓚酸を添加しないと吸着能は示さなかった。これは何を意味するかを推考すると実際には骨格筋の場合と異なり、子宮筋 microsome は Ca 吸着能はないのではないかと考えられる。蓚酸添加実験では Ca 吸着が行なわれたようにみえるのは、実は Ca が子宮筋の膜の上のついた時蓚酸でその場所に Ca が固定された結果にすぎず、Troponin より遊離してきた Ca は単に膜の上に乗る、それをふみ台として次の場所に行くにすぎないのではないかと推考した。

#### b) microsome-ATPase 活性に関する実験

Microsome-ATPase 活性能を検討したところ、子宮筋弛緩剤および estrogen 投与例では ATPase 活性が高められた。ここで特に注目すべきことは、oxytocin 投与で著明に ATPase 活性が低下したことである。子宮筋弛緩剤が microsome-ATPase 活性をむしろ高め、oxytocin が著明に ATPase 活性を低下させたことと、無機イオンの能動輸送に ATP が必ず関与することを合せ考えると、Ca の場合も膜の能動輸送という考えを導入してもよいのではないかと考えられる。

ここでわたくしは子宮筋収縮時には oxytocin が膜の ATPase 活性を極端にまで低下させ、Ca に対する膜の能動輸送を抑制してしまうため、筋膜外より Ca が筋細胞内に入り Troponin と結合して子宮筋を収縮させ、弛緩の場合 Ca に対する膜の能動輸送が高められ、Ca が筋細胞外に汲み出されるのではないかと推考した。

## 11) 子宮筋収縮弛緩に関与している Ca の動態

今まで述べてきた成績の中で Ca イオンの重要性がここで当然とあげられねばならない。

実際に子宮筋収縮、弛緩に際して、Ca イオンがどのような経路をへて Actomyosin と結合し、また遊離した Ca がどのような推移をとるかを正確にするため、*in vitro* での Ca の筋細胞膜内への取り込みまたは汲み出しの実験を行なった。

Ca 濃度を種々変えた Ringer-Locke 液に estradiol 処理、Progesterone 処理、非妊娠、妊娠時、分娩時摘出した子宮筋スライスを incubation した成績は、Hormone 処理群では estradiol 処理の場合、子宮筋内および子宮筋 Actomyosin 内の Ca 含有量が増加し、Progesterone 処理の場合は Ca 含有量は不変であった。また非妊時、妊娠時の場合も Ca の取り込みは認められず、分娩時子宮筋の場合明らかに Ca の取り込みが認められた。この Ca の取り込みが認められた例で、oxytocin を外液中に添加するとさらに Ca の取り込みは著明になった。しかし、子宮筋弛緩剤を外液中に添加すると子宮筋 Actomyosin 中の Ca 含有量は減少を来たした。

以上のことより、妊娠維持、分娩という大きな変化を示す現象を考える時、Ca は妊娠中から収縮に十分な量だけ筋細胞内に存在するのではなく、分娩時に収縮に十分な量が筋細胞外より細胞内に入り、また弛緩時は Ca は筋細胞外に汲み出されると考えられる生化学的成績を得た。

12) では収縮に必要な Ca イオンはどこからくるのが問題になってくる。

当然ここで問題になるのは、妊娠時および分娩時の子宮筋、胎盤、血清内の Ca イオンである。

そこで各期ラット子宮筋、胎盤、血清内の total Ca, Mg, 透析性 Ca, Mg, 非透析性 Ca, Mg 量を測定した。

成績は妊娠時には子宮筋、胎盤ともに Ca は存在する

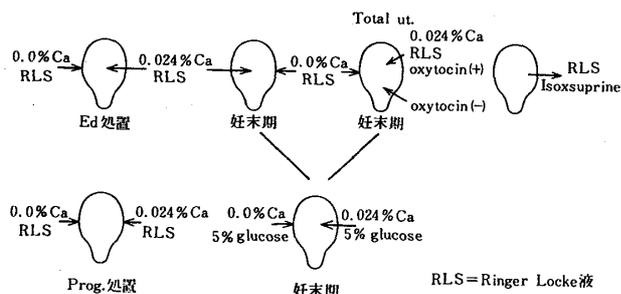


図 3. 子宮筋収縮、弛緩に関与している Ca の動態 (*in vitro* の実験)

が、透析性 Ca は認められなかった。このことは、この時期には透析膜を透過できないような大きな分子の物質と Ca が結合しているためではないかと考えられる。しかるに、分娩時には子宮筋内にも胎盤内にも透析性 Ca を認めた。これは Ca は子宮筋内および胎盤内に存在はするが妊娠時には結合型 Ca として存在し、分娩時に至り結合型 Ca は遊離して Ca イオンとなり、子宮筋細胞内に入りさらに Actomyosin に作用するものと考えられる。

透析性 Mg は、妊娠末期の場合もすでに子宮筋、胎盤内に存在するが、分娩時には著明に増加する。これは妊娠時静止状態にあった Actomyosin が分娩時 Actomyosin-Mg-ATP 系として、十分働くことを考えると合目的的である。

血清中の透析性 Ca, Mg は、妊娠末期も分娩時も著変なく Total Ca, Mg の約 50% が透析性として存在している。

## 13) 加藤、東物質

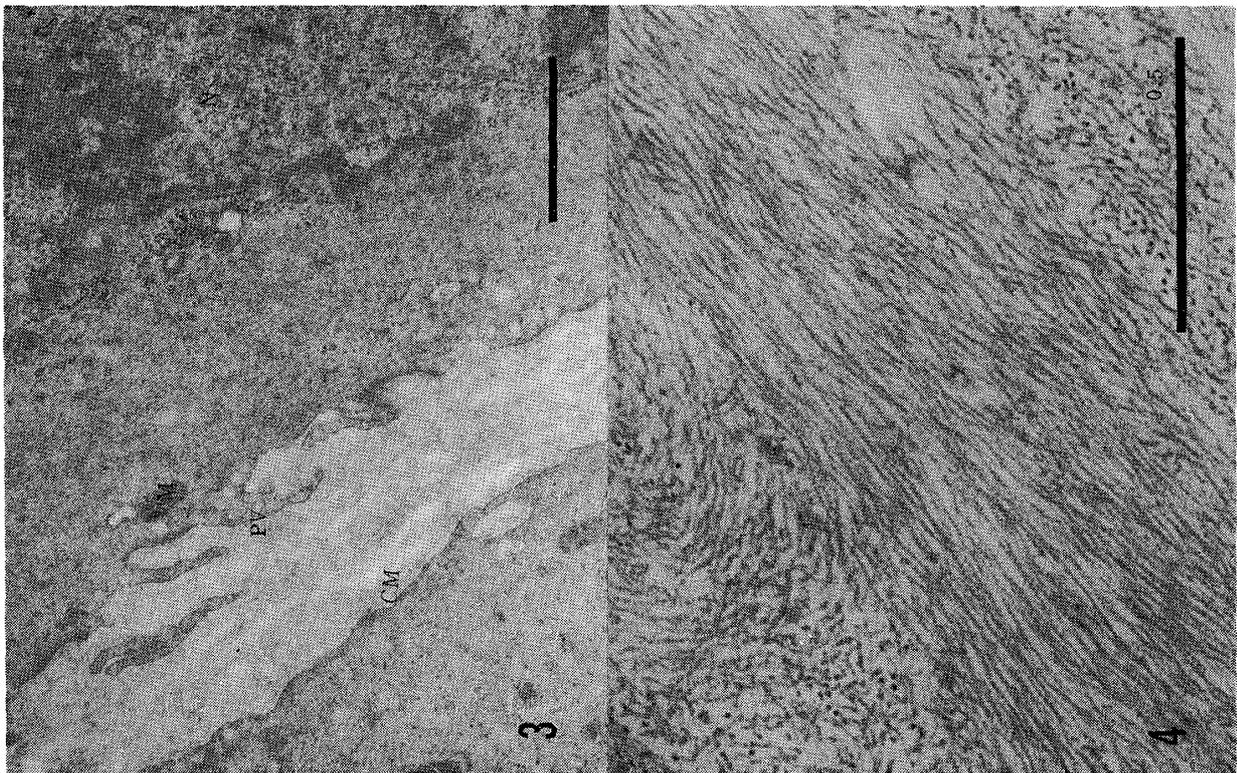
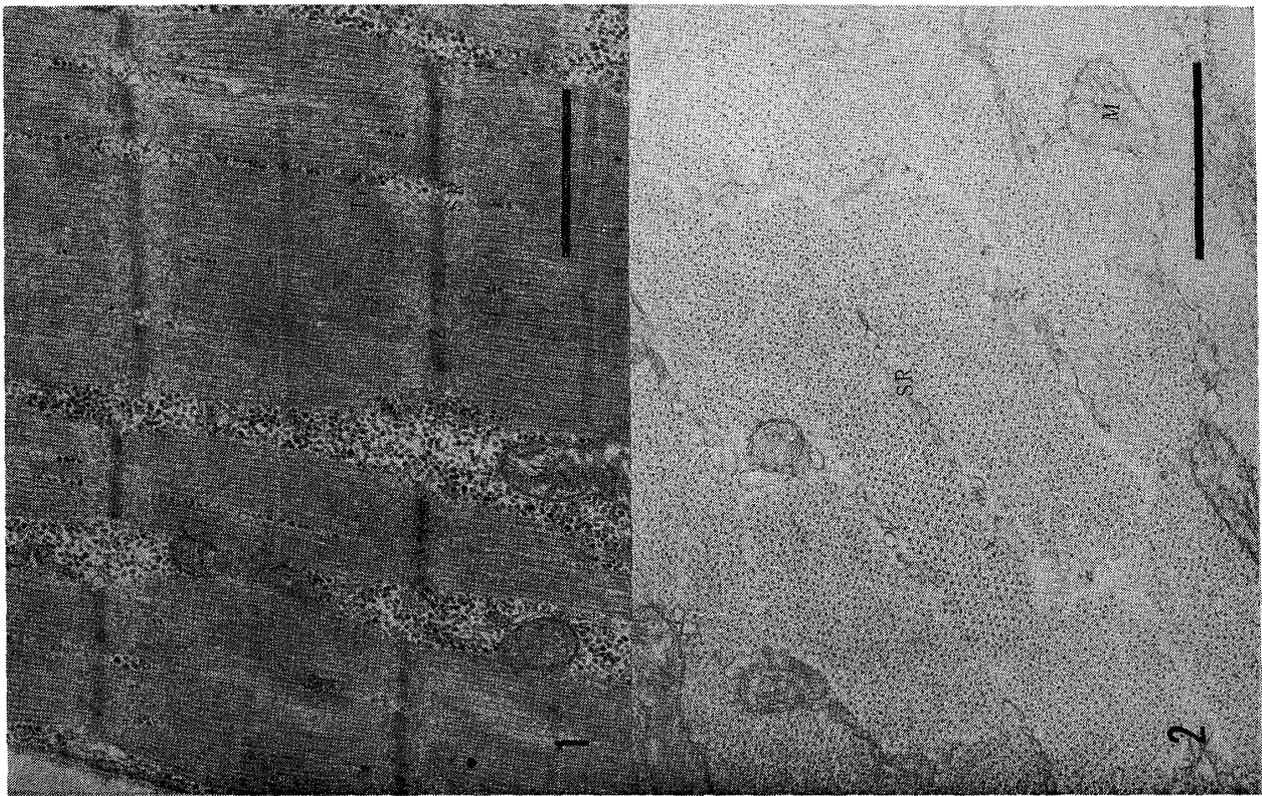
次に、妊娠子宮を考える時、必然的に思いつくのが胎盤のことである。この胎盤中には種々の無機物質が存在するが、無機物質以外のある種の有機物質で Actomyosin-ATPase 活性に影響を与えるものがないかという考えから次の実験を行ない、子宮筋 Actomyosin-ATPase 活性のみを賦活し、骨格筋活性に対しては無影響である蛋白質を発見した。

ヒト胎盤の Homogenate を 65°C に加熱し、ATPase 活性を失活させた後、Sephadex G200 によるゲル濾過より得た各 Fraction を子宮筋および骨格筋より抽出した Actomyosin-ATPase に対し作用させると Fraction Number 20 付近の部分の Fraction だけが子宮筋 Actomyosin-ATPase 活性を賦活した。しかし、骨格筋 Actomyosin-ATPase 活性は賦活しないという事実は、骨格筋と子宮筋の Actomyosin はほぼ同一のものであるが全く同じものではないということを証明したことでこの物質は興味ある物質と考えられる。

この物質を種々の方法で精製し検討したところ、この物質は蛋白性物質であり、Actomyosin-ATPase 活性を賦活する無機イオンをまったく含有していないことを認めた。かつ、現在まで知られている子宮収縮物質とは異なるものであり、一応、加藤・東物質と仮称した。

## 14) Actomyosin よりの Ca の遊離と ATP 分解との関係

さらに残された問題として、Actomyosin 中の Troponin に結合した Ca がどのような機構で遊離し、次の弛緩状態に移行して行くかを検討した。





Ca が Troponin に結合し, Tropomyosin, Actin, Myosin に影響を及ぼして筋収縮を起こすことはさきに述べたが, この収縮時 Actomyosin-ATPase 活性が高まることも証明した。しかし, Actomyosin 内の Actin には ATPase 活性はなく, Myosin のみに ATPase 活性があることも証明したが, この収縮時 Myosin-ATPase 活性基に Mg イオンを介して ATP が結合し, 酵素作用により ATP の磷酸が遊離し, この時でエネルギーを動作エネルギーとして利用して筋が弛緩するものと考えている。そして ATP が分解する時 Troponin に結合した Ca が遊離するのではないかと推論しこの実験を行なった。

結果は ATP が分解された時 Actomyosin 中の Ca 含有量が減少することが判明した。しかし, ATP 濃度が非常に低濃度になると十分 Ca を遊離することはできないと考えられる成績, すなわちより高濃度の ATP を添加した場合より Actomyosin 中の Ca 含量は多量であった。いずれにせよ, ATP が分解された場合 Actomyosin 中の Ca 含有量が減少することがわかり, 以上の推論は正しいのではないかと考える。

15) 生筋内の Ca の電顕像

生化学的研究により Ca イオンのいろいろの動態がほぼわかってきたと思う。それでは生化学的推論を実際目でみることができなかつたかと考えた。そこで次の実験を行なった。

まず, Ca の電顕的検出法であるが, すでに 2~3 の検出法が発表されているが筋内の Ca は他臓器に比較して非常に Ca 含有量が少ないので既知の検出法では全く不成功に終わった。それで種々予備実験を行ない, 沈澱反応試薬として最も感度良好なものを追求した。そこで洒石酸オサゾン・ソーダを使用し骨格筋に応用して一応の成功をみた。この Ca の電顕的検出法を水平・加藤・石田法と称する。

a) 骨格筋収縮, 弛緩時の電顕像よりみた Ca の動態  
筋収縮時には Ca 沈澱は, Z-Band に集中している像が認められた。さらに Myofilament にも関連して認められ, Triad 付近にも集まっている。しかし, 生化学的に弛緩因子として証明された Sarcoplasmic reticulum には認められない (photo 5)。

筋弛緩剤処理時には Ca 沈澱は Z-Band には消失し, また Myofilament にも認められず, Sarcoplasmic reticulum 周囲に認められた。強拡大の像でさらに観察すると, Transverse Vesicle の内部には全く認められないが Transverse Vesicle の周囲および Lateral Sac には沈澱が認められる。弛緩時に Sarcoplasmic reticu-

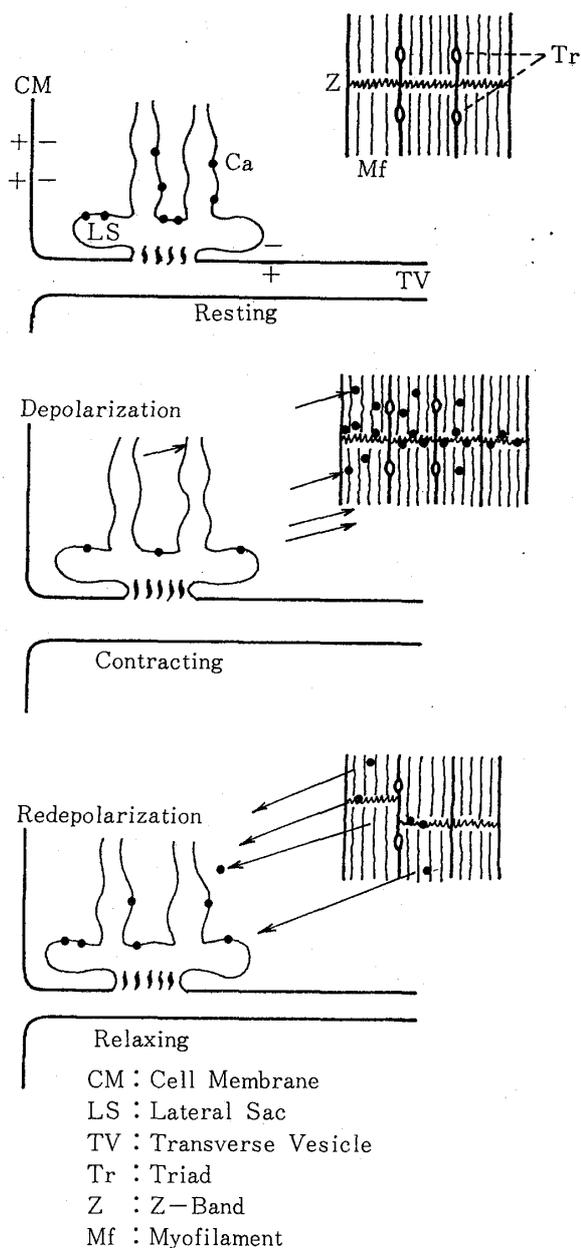


図 4. 骨格筋収縮, 弛緩時の Ca<sup>2+</sup> の動き

lum と Lateral Sac に沈澱が認められるということは, Ca がこれらの場所に貯蔵され, 収縮に際し Actomyosin に供給されると推考される。また Transverse Vesicle は直接関係ないらしいことが判明した (Photo 6)。

b) 子宮筋収縮, 弛緩時の電顕像よりみた Ca の動態  
収縮時には Ca の沈澱は大體 Myofilament にそって集中しており, Z-Band に相当すると思われる場所に特に集まっている。Pinocytotic Vesicle 中には存在しない (photo 7)。

弛緩剤処理の場合には, 収縮時 Myofilament に沿って多数存在していた Ca の沈澱は激減し, Pinocytotic

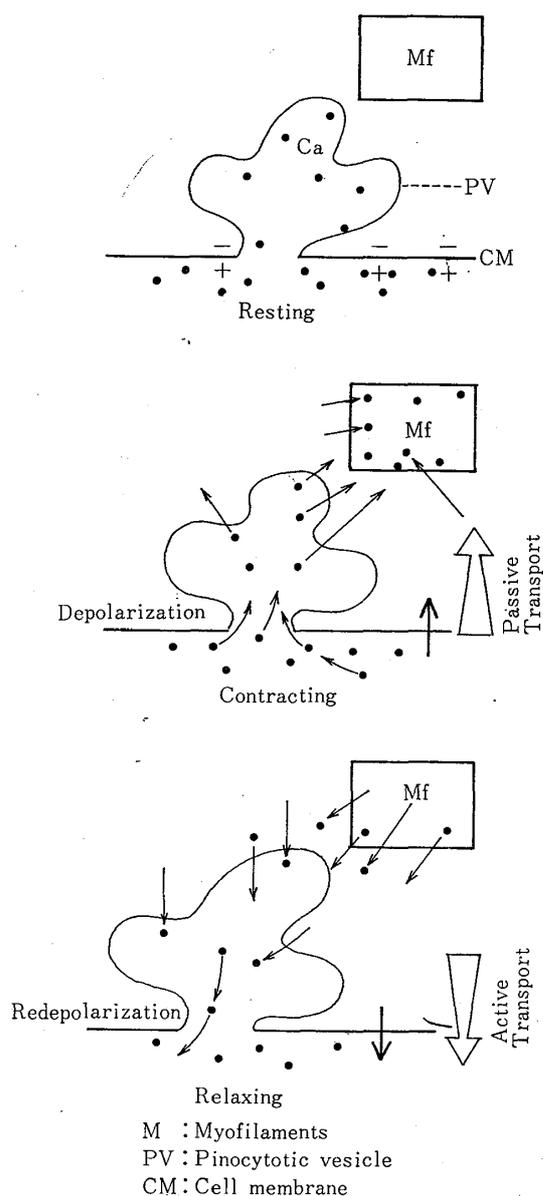


図 5. 子宮筋収縮、弛緩時の  $\text{Ca}^{2+}$  の動き

Vesicle 付近に移動集中して認められる。また特に子宮筋に特徴的なことは、Ca 沈澱が細胞間質部にも存在することであり、骨格筋の場合では、今までの実験では間質部には Ca 沈澱をまったく認めえられなかった。このことはとくに注目すべきことと思われる (photo 8)。

estrogen 処理子宮および分娩時子宮では筋細胞外より Ca を透過し、Actomyosin に Ca が結合することを生化学的実験で認め、progesterone 処理子宮および妊娠時子宮では Ca を透過しないことを認めたが、これらの成績を電顕的成績が裏付けているという意味で注目すべきことと考える。

## 結 語

子宮筋および骨格筋収縮弛緩機構に関する考案 (加藤

の仮説)

まず現在まで研究されてきている骨格筋の場合、それらの研究成績にわれわれの電顕像を併せ考え、骨格筋収縮弛緩機構を模型図で表現した (図 4)。

骨格筋の収縮、弛緩時の Ca イオンと Sarcoplasmic reticulum の関係は、静止状態では Ca イオンは Myofilament には殆んど存在せず Sarcoplasmic reticulum とくに Lateral Sac に吸着された状態で認められる。刺激収縮連関のメカニズムは不明なところが多いが、とにかく、脱分極が細胞膜および T-system に起って膜の電気的性質が変化する時、Sarcoplasmic reticulum に吸着されていた Ca イオンがはずれて細胞内に遊離し、拡散した Ca イオンが Myofilament に到達して筋収縮が起こる。そして膜の変化がもとに戻ると、すなわち再分極すると今度は再び Ca イオンは Sarcoplasmic reticulum に吸着されて筋は弛緩に移行する。この時、細胞外の Ca イオンは無関係であり細胞内の Ca イオンが Sarcoplasmic reticulum と Myofilament の間を行き来すると江橋らは推論しているが、われわれの生化学的研究および電顕像でもこの事実をよく証明している。

次に子宮筋の収縮、弛緩も骨格筋の場合と同じかどうかということが問題になる。子宮筋の収縮系が骨格筋と同様 Actomyosin-Mg-ATP 反応系にあることは確定的であるが、前述したごとく電顕的考察で明らかなごとく Myofilament の走行も綾織りのごとく Sarcoplasmic reticulum の発達も悪いかわりに細胞膜が内にくびれこんだような Pinocytotic Vesicle が多数認められて、構造的にも骨格筋の理論をそのまま子宮筋に当てはめることが無理のように思われる。

実際にいろいろな角度から検討して行くと、骨格筋とは全く異った収縮弛緩機構を考えねばならないことがわかってきた (図 5)。

すなわち、骨格筋と異なり子宮筋収縮時は細胞外の Ca イオンが筋細胞膜内に入り、弛緩時には細胞外へ Ca イオンが能動輸送されて弛緩するように考えられる。私はこの説明方法として pump 説と仮称した。

以上の基礎的研究により子宮筋の収縮弛緩機構が分子レベルでかなり解明されたものと思われる。

臨床応用は別の機会に記する。

本研究は第 22 回日本産科婦人科学会総会 (昭和 45 年 5 月) 宿題報告として発表した。

## SUMMARY

We investigated the contraction and relaxation system of the uterine muscle from the viewpoint of molecular biology and reached the following conclusion.

**Uterine muscle.** Calcium, a muscle contracting factor, remains outside the cell membrane when the muscle is resting; it enters into the muscle cell through the membrane by means of passive transport when the membrane is depolarized and combines with troponin, a component of actomyosin; this causes the contraction of the myofilament. On the other hand, when the muscle relaxes,

reddepolarization occurs in the muscle cell membrane. Calcium is forced out of the membrane by means of active transport of the muscle cell membrane and the muscle relaxes.

**Skeletal muscle.** With the skeletal muscle calcium reacts differently; it moves between troponin and the sarcoplasmic reticulum and thus triggering contraction and relaxation of the skeletal muscle.

We conducted a comparative study using both skeletal and uterine muscles. Our data showed a striking difference between the relaxed and contracted muscles in regard to the behaviour of calcium.

健康はキョーリンの願いです

安全・有効性が注目された  
非ピリン系新鎮痛剤！

# キョーリンAP2<sup>®</sup>顆粒

適応症：手術後の疼痛，腫瘍の疼痛，検査後の疼痛，頭痛，咽頭痛，神経痛，関節痛，頸肩腕症候群の疼痛，腰痛，排尿痛，生理痛，婦人科領域の疼痛，眼痛，歯痛，耳痛。

用法用量：通常成人は1回0.5gを1日3～4回服用する。症状によって適宜増減する。

包装：100g，500g，0.5g×1,000包，0.5g×3,000包

薬価基準：1g 56.90



キョーリン薬品  
東京都千代田区神田駿河台2-5

