

# 各種肝臓毒による急性肝障害時のイヌ血清中 フェトプロテイン値の動態

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	柴田, 浩 山中, 秀法
発行元	日本獣医師会
巻/号	41巻2号
掲載ページ	p. 88-92
発行年月	1988年2月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



# 各種肝臓毒による急性肝障害時のイヌ血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン値の動態

柴田 浩\* 山中秀法\*

(昭和 62 年 11 月 24 日受理)

Changes of Dog Serum  $\alpha$ -Fetoprotein Levels in Acute Liver Injuries  
Induced by Hepatotoxins  
HIROSHI SHIBATA and HIDENORI YAMANAKA (Department of Veterinary  
Pharmacology, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University)

## SUMMARY

Changes of serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), transaminase (GOT, GPT) and bilirubin levels after a single administration of carbon tetrachloride, galactosamine,  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate or ethionine were studied in dogs 5-10 months old.

The serum AFP level after these hepatotoxins administration increased in proportion to the administered dose in any case, but the extent of increase after carbon tetrachloride or galactosamine was much higher than that after  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate or ethionine.

The extent of increase of serum transaminase activity after carbon tetrachloride or galactosamine was much higher than that after  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate or ethionine, but the extent of increase of serum bilirubin activity was almost the same in any hepatotoxin.

It was concluded that the increased production of AFP in these hepatotoxin-treated dogs was closely related to the extent of hepatocellular injury and that the mechanism of AFP production in the injured liver was activated in the process of liver cell regeneration.

## 要 約

イヌにおける四塩化炭素、ガラクトサミン、 $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸あるいはエチオン投与後の血清中  $\alpha$ -フェトプロテイン ( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) およびビリルビンの動態を検討した結果、次のような成績を得た。

1) 肝臓毒投与後の血清中 AFP は投与量に応じて増加したが、その増加の程度は四塩化炭素あるいはガラクトサミンでは大きく、 $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸あるいはエチオンでは小さかった。

2) 肝臓毒投与後の血清中トランスアミナーゼの増加の程度は四塩化炭素あるいはガラクトサミンでは大きく、 $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸あるいはエチオンでは小さかったが、ビリルビンの増加の程度は各肝臓毒ともほぼ同様であった。

3) 肝臓毒投与後の血清中 AFP の上昇および回復は、トランスアミナーゼおよびビリルビンのそれに 4~6 日遅れて観察された。

4) 肝臓毒投与後のイヌにおける AFP 産生の増加は肝細胞障害の程度と密接に関連し、また AFP 産生機構は肝細胞障害後の修復過程において賦活化されると考えられた。

$\alpha$ -フェトプロテイン ( $\alpha$ -fetoprotein, 以下 AFP と略す) は癌胎児性蛋白であり、ラジオイムノアッセイにより微量定量が可能となって以来、人医臨床面では、原発性肝癌のみならず、肝硬変、肝炎等の肝疾患<sup>10)</sup>や異常妊娠<sup>12)</sup>などの診断と予後判定の指標として用いられてお

り、その臨床的価値は高い。いっぽう、AFP に関する基礎的研究としては、各種動物間の免疫交叉性<sup>6,7,8)</sup>、化学的構造の特異性<sup>17)</sup>、mRNA との関連<sup>1,4,11)</sup>などの研究はなされているが、実験的肝障害時の AFP の動態や他の肝障害指標物質との関連についての研究はあまりなされていない。また、獣医学領域ではまだ AFP に関する研究は少なく、臨床面でもほとんど応用されていない。

\* 山口大学農学部 (山口市吉田1677-1)

い、

本研究はイスにおける実験的肝障害と AFP との関係  
を明らかにするために、肝細胞壊死型肝障害をおこす四  
塩化炭素<sup>9,10)</sup>、ウイルス性肝炎型肝障害をおこすガラク  
トサミン<sup>5)</sup>、肝内胆汁うっ滞を引き起こす  $\alpha$ -ナフチルイ  
ソチオシアン酸<sup>3)</sup>、肝細胞の壊死をとまわずに脂肪変  
性をおこすエチオニン<sup>2)</sup>と作用の異なる4種類の肝臓毒  
をイスに投与して、それぞれの場合の血清中 AFP の動  
態について検討するとともに、肝障害の指標物質である  
トランスアミナーゼ (GOT, GPT) およびビリルビンと  
の関連について比較検討した。

## 1. 実験材料および方法

### 1) 供試動物

各肝臓毒の投与量を決定するための予備試験に雑種犬  
12頭を供試した。本試験には、5  
~10カ月齢、体重約5kgの雑種  
犬60頭を用い、同腹の4~6頭を  
1群とした。

### 2) 肝臓毒の投与

肝臓毒の投与は、ラットで求め  
た LD<sub>50</sub><sup>15)</sup> を参考に予備試験を行  
い、供試犬を致死させた最小用量  
の約 1/2 を最高用量とした。

四塩化炭素は50%流動パラフ  
ォン溶液として0.5, 1.0, 2.0  
ml/kg を、ガラクトサミン (塩酸  
D-ガラクトサミン) は50 mg/ml  
水溶液として250, 500, 1,000  
mg/kg を、 $\alpha$ -ナフチルイソチオン  
アン酸は25 mg/ml オリーブ油溶  
液として50, 100, 200mg/kg を、  
エチオニン (D, L-エチオニン) は  
50 mg/ml 弱アルカリ水溶液とし  
て500, 1,000, 2,000 mg/kg を、  
いずれも胃カテーテルにより経口  
投与した。

### 3) 血清成分の測定

AFP は著者ら<sup>15)</sup> がすでにその  
測定方法について基礎的検討を行  
っている、ヒト用ラジオイムノア  
ッセイ (ダイナボット株式会社製)  
により測定し、ヒト AFP 相当値  
として表わした。GOT および  
GPT はビリルビン酸オキシダーゼ  
法により、ビリルビンはアルカリ  
アゾビリルビン法により測定し  
た。

## 2. 実験成績

### 1) 肝臓毒の投与量による血清 AFP, GOT, GPT およびビリルビン値の変化

各成分とも肝臓毒投与後最高となる時点で比較した。

四塩化炭素の0.5, 1.0, 2.0 ml/kg 投与で、AFP 値  
(投与後7日目)は無処置値の約52, 74, 104倍と投与  
量に応じて増加し、GOT 値 (投与後2日目)は約34,  
57, 111倍、GPT 値 (投与後3日目)は約32, 35, 65  
倍、ビリルビン値 (投与後3日目)は約2.5, 4.6, 6.2  
倍となった (表1)。

ガラクトサミンの250, 500, 1,000 mg/kg 投与では、  
AFP 値 (投与後6日目)は無処置値の約37, 53, 104  
倍、GOT 値 (投与後1日目)は約54, 59, 65倍、GPT  
値 (投与後2日目)は約24, 28, 35倍、ビリルビン値

表1 CCl<sub>4</sub> の投与量による各成分の変化

投与量 (ml/kg)	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
無処置	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.1	0.20±0.05
0.5	64.42±4.20	455±17.4	474±16.7	0.49±0.08
1.0	92.87±9.32	1,348±183	524±36.9	0.91±0.08
2.0	130.20±28.09	1,464±252	959±97.5	1.23±0.25

注) \*: 数値は平均値±SD

表2 ガラクトサミンの投与量による各成分の変化

投与量 (mg/kg)	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
無処置	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.1	0.20±0.05
250	45.68±3.25	715±26.3	360±12.1	0.94±0.12
500	66.08±3.84	784±28.4	410±19.6	1.50±0.18
1,000	129.36±22.44	852±78.5	524±48.8	2.03±0.32

注) \*: 数値は平均値±SD

表3  $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸の投与量による各成分の変化

投与量 (mg/kg)	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
無処置	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.1	0.20±0.05
50	2.30±0.19	27.8±2.9	27.4±4.5	0.42±0.02
100	4.42±0.82	57.5±10.9	59.7±8.9	0.57±0.06
200	11.29±2.51	135.9±39.0	121.0±5.0	2.31±0.45

注) \*: 数値は平均値±SD

表4 エチオニンの投与量による各成分の変化

投与量 (mg/kg)	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
無処置	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.1	0.20±0.05
500	5.44±0.54	45.4±6.7	45.1±8.4	0.58±0.07
1,000	7.90±1.20	98.2±14.7	246±18.7	1.05±0.12
2,000	8.97±1.44	431±77.8	436±42.6	2.49±0.39

注) \*: 数値は平均値±SD

各種肝臓毒による急性肝障害時のイヌ血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン値の動態

(投与後2日目)は約4.7, 7.5, 10.2倍となった(表2).

$\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸の50, 100, 200 mg/kg 投与では, AFP 値(投与後7日目)は無処置値の約3.1, 4.2, 9.2倍, GOT 値(投与後4日目)は約2.3, 4.2, 10.2倍, GPT 値(投与後4日目)は約2.4, 4.1, 8.2倍, ビリルビン値(投与後4日目)は約2.1, 2.9, 11.6倍となった(表3).

エチオニンの500, 1,000, 2,000 mg/kg 投与では, AFP 値(投与後10日目)は無処置値の約4.2, 6.3, 7.2倍, GOT 値(投与後4日目)は約3.2, 7.4, 33.2倍, GPT 値(投与後4日目)は約3.3, 17.2, 29.3倍, ビリルビン値(投与後4日目)は約2.9, 5.3, 12.5倍となった(表4).

2) 肝臓毒投与後の血清中 AFP, GOT, GPT およびビリルビン値の経時的変化

各成分とも投与量に応じた変化を示したので, 各肝臓毒とも今回の実験に使用した最高用量投与時の変化について検討した.

四塩化炭素投与後 AFP 値は徐々に増加し, 投与後4日目から著しく増加し, 7日目には最高値に達し, その後急激に減少して28日目には無処置値のレベルに回復した. いっぽう, トランスアミナーゼおよびビリルビン値は投与後2~3日で最高値に達し, その後減少して14~21日でほぼ無処置値のレベルに回復した(表5).

ガラクトサミン投与によりAFP 値は徐々に増加し, 投与後5日目から急増し, 6日目には最高値を示し, 7日目に急減し, その後徐々に減少して14日目には無処置値のレベルに回復した. いっぽう, トランスアミナーゼおよびビリルビン値は投与後1~2日で最高値を示し, その後減少して10~14日でほぼ無処置値のレベルに回復した(表6).

表5  $CCl_4(2.0\text{ml/kg})$  投与後の各成分の経時的変化

投与後 の日数	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
投与前	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.0	0.20±0.05
1	2.49±0.37	732±14.3	606±12.6	0.54±0.19
2	4.85±1.05	1,464±252	911±91.1	0.87±0.27
3	8.98±1.29	930±171	959±97.5	1.23±0.25
4	22.80±9.41	138±43.4	605±14.4	0.86±0.25
5	55.21±10.76	61.9±13.9	557±15.6	0.67±0.12
6	92.93±12.99	39.0±5.2	470±43.8	0.45±0.08
7	130.20±28.09	35.2±6.2	363±21.3	0.42±0.09
8	69.92±12.37			
10	44.97±8.34	25.3±6.0	186±61.6	0.23±0.02
12	26.04±4.69			
14	16.39±5.23	18.0±1.8	77.4±15.8	0.21±0.03
17	6.41±1.13			
21	3.61±0.79	14.0±2.1	17.0±3.4	
28	1.21±0.37	13.8±2.1	15.3±2.3	

注) \*: 数値は平均値±SD

表6 ガラクトサミン (1,000 mg/kg) 投与後の各成分の経時的変化

投与後 の日数	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
投与前	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.0	0.20±0.05
1	2.71±0.51	852±78.5	427±20.8	0.91±0.30
2	3.15±0.98	730±53.1	524±48.8	2.03±0.32
3	3.31±0.78	177±48.9	239±46.7	1.06±0.32
4	21.87±8.21	98.2±22.6	174±36.4	0.69±0.10
5	103.00±16.61	33.7±7.8	135±33.4	0.61±0.19
6	129.36±22.44	30.7±5.4	105±26.4	0.39±0.15
7	57.15±11.66	24.5±5.2	76.9±14.3	0.36±0.12
8	40.56±9.60			
10	19.98±7.78	12.3±2.6	50.5±9.8	0.21±0.08
12	4.05±1.23			
14	2.31±0.64	13.1±2.5	20.6±6.9	

注) \*: 数値は平均値±SD

表7  $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸 (200 mg/kg) 投与後の各成分の経時的変化

投与後 の日数	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
投与前	1.25±0.49*	13.2±2.4	14.8±3.0	0.20±0.05
1	1.69±0.30	25.7±5.1	17.3±1.5	0.56±0.17
2	2.56±0.61	42.2±4.6	34.0±5.7	0.93±0.10
3	2.71±0.44	63.6±4.3	65.6±3.8	1.40±0.40
4	3.06±0.56	135.9±39.0	121.0±5.0	2.31±0.45
5	4.34±0.86	58.9±7.6	101.0±6.7	1.08±0.14
6	8.16±2.37	30.7±6.2	94.0±8.4	0.83±0.10
7	11.29±2.51	24.5±4.2	79.0±7.2	0.57±0.07
8	4.14±0.78			
10	2.90±0.29	18.4±2.6	39.0±6.9	0.23±0.03
12	1.64±0.39			
14	1.02±0.20	13.8±2.1	20.8±6.3	0.21±0.03

注) \*: 数値は平均値±SD

$\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸では、AFP 値は投与後 5 日目まで徐々に増加し、6 日目から急増し、7 日目に最高値に達し、その後急減して14日目には無処置値のレベルに回復した。トランスアミナーゼおよびビリルビン値は投与後4日目に最高値に達し、その後徐々に減少して10~14日目にほぼ無処置値のレベルに回復した(表7)。

エチオニン投与後 AFP 値は徐々に増加し、10日目に最高値に達したが、その後の減少もゆるやかで、21日目に無処置値のレベルに回復した。トランスアミナーゼおよびビリルビン値は投与後4~5日目で最高に達し、その後徐々に減少して14~21日目で無処置値のレベルに回復した(表8)。

### 3. 考 察

著者ら<sup>14)</sup>が明らかにしたように、イヌにおける血清中 AFP のレベルは出生後 2~10 カ月はほぼ一定で、しかもそれは成犬に近い値となっている。そこで、本研究では比較的体力が備わる 5~10 カ月齢のものを実験に供試した。

AFP は動物種により特異的な抗原決定基と各種動物に共通な抗原決定基を有しているが<sup>9)</sup>、イヌの場合は抗ヒト AFP との交叉反応性が比較的高いことが知られている<sup>7,10)</sup>。本研究ではその免疫交叉性を利用したヒト用 AFP のラジオイムノアッセイを用いたので、その値は相対値となるが、AFP の動態を知る上ではほとんど支障はないと考えられる。

肝細胞で合成された AFP は速やかに血液中に分泌されるが、イヌにおいては 2.88 $\pm$ 0.31 日の血液中の半減期で消失するといわれている<sup>16)</sup>。したがって、血液中の AFP 値は肝臓での AFP の産生の程度を直接反映していると考えられる。

肝臓毒投与後の各成分の変化をみると、四塩化炭素投与では、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) は投与量に応じて著しく増加し、またビリルビンも増加した。このことは激しい肝細胞の変性または壊死と肝細胞障害によるビリルビン代謝および排泄の障害があったことを示すが、このとき AFP も四塩化炭素の投与量に応じた著しい増加を示した。また、経時的変動をみると、AFP は四塩化炭素投与による高度の肝細胞障害とビリルビンの代謝・排泄障害があった4~5日後に急激な増加を示した。

ガラクトサミン投与では、四塩化炭素投与と比較するとその増加の程度はやや低いものの、著しいトランスア

表8 エチオニン (2,000 mg/kg) 投与後の各成分の経時的変化

投与後 の日数	AFP (ng/ml)	GOT (KU)	GPT (KU)	ビリルビン (mg/dl)
投与前	1.25 $\pm$ 0.49*	13.2 $\pm$ 2.4	14.8 $\pm$ 3.0	0.20 $\pm$ 0.05
1	1.65 $\pm$ 0.41	31.0 $\pm$ 5.2	34.7 $\pm$ 6.4	0.33 $\pm$ 0.03
2	2.33 $\pm$ 0.53	76.7 $\pm$ 15.1	137.0 $\pm$ 15.0	0.40 $\pm$ 0.06
3	3.00 $\pm$ 0.50	208.0 $\pm$ 67.2	170.0 $\pm$ 17.4	1.31 $\pm$ 0.30
4	3.80 $\pm$ 0.61	431.0 $\pm$ 77.8	436.0 $\pm$ 42.6	2.49 $\pm$ 0.39
5	4.08 $\pm$ 0.76	185.0 $\pm$ 23.3	284.0 $\pm$ 21.3	1.76 $\pm$ 0.17
6	4.75 $\pm$ 0.62	114.0 $\pm$ 8.5	162.0 $\pm$ 14.3	1.55 $\pm$ 0.07
7	5.00 $\pm$ 0.77	66.6 $\pm$ 10.3	155.0 $\pm$ 12.7	1.40 $\pm$ 0.21
8	6.06 $\pm$ 0.25			
10	8.97 $\pm$ 1.44	28.4 $\pm$ 10.9	97.6 $\pm$ 11.1	0.73 $\pm$ 0.15
12	5.42 $\pm$ 1.12			
14	3.73 $\pm$ 0.18	25.6 $\pm$ 5.5	39.9 $\pm$ 4.6	0.28 $\pm$ 0.03
21	1.20 $\pm$ 0.04	14.2 $\pm$ 3.6	14.4 $\pm$ 3.2	0.21 $\pm$ 0.03

注) \*: 数値は平均値 $\pm$ SD

ミナーゼの増加を示し、またビリルビンも増加した。AFP については投与後の増加の程度も、最高に達するまでの時間も、四塩化炭素とほぼ同様であったが、回復はガラクトサミンのほうが速やかであった。

$\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸では、高用量の投与でもトランスアミナーゼは軽度の増加しか示さなかったが、ビリルビンは四塩化炭素やガラクトサミンと比較してやや高い値を示した。このことは胆汁排泄障害に続いて二次的に軽度の肝細胞障害をきたしたことを示しているが、このときの AFP の増加は軽度であった。また、AFP の経時的変化は四塩化炭素、ガラクトサミン投与と同様に他の成分に3~4日遅れた上昇および回復を示した。

エチオニン投与では、各成分とも投与量に応じた反応を示したが、トランスアミナーゼの増加は軽度であり、ビリルビンの増加は $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸とほぼ同様であった。このことから、おもに胆汁排泄障害を起こしたものと思われるが、このときの AFP の増加は軽度であった。また、AFP の経時的変化は他の成分に5~6日遅れた上昇および回復を示した。

肝臓毒投与後の AFP の上昇率は、高度の肝細胞障害を示した四塩化炭素あるいはガラクトサミンでは大きく、肝細胞障害の程度の低い $\alpha$ -ナフチルイソチオシアン酸あるいはエチオニンでは小さかった本実験の成績から、イヌの肝臓における AFP の産生の程度は肝細胞障害の程度と密接に関連すると考えられた。また、肝臓毒投与後の AFP の上昇および回復がトランスアミナーゼやビリルビンに4~6日遅れたことは、AFP の産生が肝細胞障害の回復期に増加することを示唆しており、AFP の産生機構は肝臓毒によりもたらされる障害そのものによるのではなく、肝細胞障害後の修復過程において賦活化されるものと考えられた。

引用文献

- 1) ABELEV, G. I.: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. 1, LEHMANN, F. G., editor, 99~110, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1979).
- 2) COX, R.: *Cancer Letters*, 14, 137~142 (1981).
- 3) FUKUMOTO, Y., OKITA, K., KODAMA, T., et al.: *Hepato-Gastroentero.*, 27, 457~464 (1980).
- 4) INNIS, M. S. and MILLER, D. L.: *J. Biol. Chem.*, 252, 8469~8475 (1979).
- 5) KEPPLER, D., LESCH, R., REUTER, W., et al.: *Exp. Mol. Pathol.*, 9, 279~290 (1968).
- 6) NISHI, S., WATABE, H. H. and HIRAI, H.: *J. Immunol.*, 109, 957~960 (1972).
- 7) NISHI, S., WATABE, H. and HIRAI, H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 259, 109~118 (1975).
- 8) NISHI, S., MIURA, K. and TAMAOKI, T.: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. 1, LEHMANN, F. G., editor, 137~143, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1979).
- 9) RAO, K. S. and RECKNAGEL, R. O.: *Exp. Mol. Pathol.*, 9, 271~278 (1968).
- 10) SELL, S. B., BECKER, F., LOMBARDI, B., et al.: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. 1, LEHMANN, F. G., editor, 129~135, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1979).
- 11) SELL, S., THOMAS, K., MICHAELSON, M., et al.: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. 1, LEHMANN, F. G., editor, 121~128, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1979).
- 12) SEPPÄLÄ, M., RANTA, T., AULA, P., et al.: *Carcino-Embryonic Proteins*, Vol. 1, LEHMANN, F. G., editor, 191~197, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York (1979).
- 13) 柴田 浩, 川上初子: 日獣会誌, 34, 276~279 (1981).
- 14) 柴田 浩, 川上初子: 日獣会誌, 36, 139~142 (1983).
- 15) 柴田 浩, 山中秀夫: 未発表
- 16) SMUCKLER, E. A. and BENDITT, E. P.: *Biochem.*, 4, 761~779 (1965).
- 17) YOSHIMA, H., MIZUOCHI, T., ISHII, M., et al.: *Cancer Res.*, 40, 4276~4281 (1980).
- 18) ZIZKOVSKY, V., MASOPUST, J. and PROKES, J.: *Protides Biol. Fluids*, 18, 49~54 (1971).

# 明治の 動物用医薬品

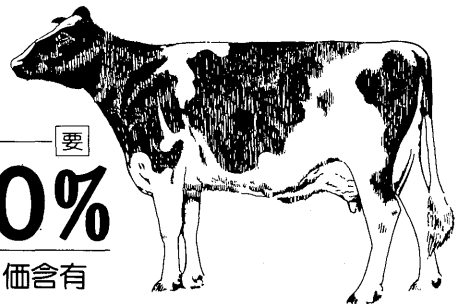
要:要指示医薬品

牛の大腸菌性下痢・サルモネラ症に!  
新系統の抗生物質 ホスホマイシン製剤

抗生物質経口投与剤

**ホスミシン細粒40%**

●本剤1g中にホスホマイシンカルシウム400mg力価含有



## 特 長

1. 特異な構造と抗菌作用。
2. 広い抗菌力と殺菌的作用。
3. 他剤耐性菌にも有効。
4. 高い安全性と低い毒性。
5. 臓器・組織への高い移行。

★包装 1g×100分包



明治製薬株式会社

104東京都中央区京橋2-4-16