

日本化学療法学会第2回総会一般講演要旨 I

昭和29年5月28日(第1日)

大阪大学医学部大会堂において

(1) 抗結核剤の BCG 脱水素酵素に
対する影響高 階 二 郎
東 北 大 抗 研

実験方法：各基質の濃度は M/50 とし、酵素液としては各種薬剤に対して感性である BCG 及び SM, INAH, PAS に対する耐性菌を DUBOS 培地で継代培養、即ち Step 法を用いて *in vitro* で獲得させ、それぞれの菌の膜面培養菌苔を約 30g づつ集め、アルミナ菌に数回磨砕し、爾後 12,000 回転で遠沈した粗酵素液並びにこれと並行して 20mg/cc の菌液 0.5cc を使用して見た。Methyleneblue はいずれも 5,000 倍液 0.5cc 緩衝液は粗酵素液の場合は pH 7.8、生菌を併用した場合は 7.2 程度が酵素作用が最も著明であることを知り、いずれもこの濃度をとつた。そして、これらの各液を二脚 Thunberg 試験管の主副脚に加え、直ちに真空ポンプで真空度 0.2mg~0.4mg まで排気し、37.5°C の恒温槽の中に各液混合の上浸し、完全脱色までの時間を測定した。なお、300 分を経ても完全に脱色しない場合には僅かに脱色、半分脱色、半分以上脱色とし、また脱水素酵素作用の強弱を現わすために完全脱色時間(分)の逆数の 1,000 倍を還元度とした。なお、結核菌、殊に BCG が Tween 80 を炭素源として利用するという山根氏等の報告に基づき、粗酵素液を用いて検討の結果、これに対して pH 7.8 附近で最も著明な脱水素作用があり、この酵素に対する抗結核剤が DPN の添加により恢復されるものがあるかどうかを知ろうとした。

1) Streptomycin

SM 添加により脱色時間の延長または完全阻害の有無ならびに DPN の添加による恢復の有無を見た。この場合、作用時間を直後、3時間の2通りで観察したが、両者に差はなかつた。

Streptomycin に於いては α -Ketoglutaric 酸、リンゴ酸、グルタミン酸、グルコース-6-リン酸、脱水素酵素に対する著明な阻害及びグルコース、コハク酸、乳酸、Tween 80 脱水素酵素に対して僅かの阻害を見るが、耐性菌に於いてはこの作用が一部ではみられない。また、この作用は DPN の添加により恢復がみられない。即ち、SM

は脱水素酵素中の蛋白分(Apo 酵素)を attack するものと考えられる。そこで Co-ferment を必要としない脱水素酵素中 Choline, α -Glycerophosphate とした場合を観察するとコハク酸同様の阻害を見る。生菌 20mg/cc を使用し、SM 1,000 γ /cc 0.5cc に contact させ 37°C 中に放置し各々直後、30分、1時間、3時間に於ける完全脱色時間を観察すると、作用時間の経過と共に阻害がますます強度になつていくのが認められ、DPN の添加に影響されないことを知る。

なお、生菌に於いては耐性菌に対する SM の阻害は認められなかつたので透過性に対する SM の影響が考えられたため、界面活性剤 Tryton A 20 を添加したところ、耐性粗酵素液と同様に或る程度の阻害が見られたことを併せて報告する。この点は後に述べる INAH に於いては著明でない。

2) PAS

PAS の action mode に関してはパラアミノ安息香酸との間の拮抗等 2, 3の報告及び我々も BCG の Asparaginase 阻害を経験しているが、脱水素酵素系に於いてはチトロクローム C 系と直接関係あるコハク酸脱水素酵素及びグルタミン酸脱水素酵素、乳酸脱水素酵素は阻害を認める。PAS 10g 耐性菌ではこれが認められず、DPN の添加に影響されない。

3) INAH

INAH の脱水素酵素系に対する影響に関しては、いずれも生菌を使用したもので、菌の透過性に対する影響を考慮されていないようである。粗酵素液を使用した私の実験では、 α -Keto Glutaric 酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、Tween 80 に対して強力な阻害があるのを認めたが、INAH 100g 耐性菌ではこれがみられない。また、この阻害は DPN の添加により、いずれも恢復される。グルコース脱水素酵素に対する阻害は FAD の添加により、INAH は SM と異なり脱水素酵素系に対してはその助酵素部分を attack するものと考えられる。次に、SM, PAS, INAH を併用した場合に於ける脱水素酵素に対する影響では、SM+INAH に於いて最も強力な阻害がみられる。これは DPN の添加により恢復がみられない。

[追 加]

伊 藤 文 雄 (阪大3内)

余等もさきに INAH の BCG 脱水素酵素に及ぼす影

響に就いて実験し、昨年の結核病学会総会に於いて報告した。この際 DPN の INAH 阻害に及ぼす影響を検したが、5~10mg という大量の DPN を添加しても INAH の脱水素作用阻害はいくぶん減弱される程度であった。

(2) 各種細菌の Transmethylation を中心とした各種化学療法剤の 作用機作の検討

山中太木・田中英世・片山亨・浅野正三
大阪医科大学微生物学教室

各種細菌の Transamination, Transmethylation を中心とした各種化学療法剤の作用機作の検討として、化学療法剤は INAH, Tibione, PAS, SM, TM, AM, CM, PC, LC, LM, IT (EM) を使用した人型結核菌(青山B株)の Transaminase は Pyruvic acid, L-Glutamic acid を基質とする場合は、INAH の高濃度で一定度阻害力を有することが認められ、Alanine の Spot は小さく且つ不鮮明である。Methionine 形成は INAH の他、SM, CM も一定度の阻害力のあることが認められた。Transmethylation に於いては、INAH の極めて僅微な添加によつても完全に阻害され、Creatine の形成は認められない。その他の化学療法剤ではいずれも阻害は認められない。チフス菌の Transaminase は TM, SM, CM, LM, IT で或る程度に阻害されることが認められた。Methionine 形成には、CM, TM, IT のみが阻害を示すことが認められる。Creatine の形成には、CM のみが阻害する。INAH だけについて見ると、結核菌以外には、大腸菌、チフス菌、野兎病菌の Transaminase, Transmethylase には全く阻害を示さない。一方、野兎病菌では Transmethylase は全く認められないし、従つて INAH の抗菌作用も認められない。こうして Transamination, Transmethylation を中心として、各種化学療法剤の各病原体に対する作用機序を観察することは、それぞれの疾病治療上と極めて大きい示唆を与えると共に、化学療法原理の把握に極めて大切である。

(3) 結核菌の Amino 酸脱炭酸作用 に関する研究

堀 三津夫・山上 朗・伊藤和夫・庄司 宏
阪大微研竹尾

鳥型結核菌竹尾株に就いて、Warburg 検圧計を用い、素素ガス中で菌によりグルタミン酸(G.A.)から脱炭酸される CO₂ の測定をおこない、阻害剤の影響を検した。

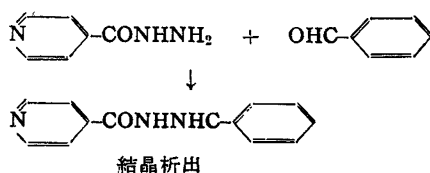
鳥型竹尾株は G. A. 脱炭酸酵素を有しており、生菌は pH 5.0 で菌体内の遊離 G. A. を容易に脱炭酸するが、添加した G. A. を脱炭酸し難い。また、Acetone 乾燥菌は添加した G. A. をも脱炭酸し、本酵素が菌体内酵素として存在することを確かめ、既に報告した。今回は菌の G. A. 脱炭酸作用に対する阻害剤の影響につき検討をおこなつたので、その成績を報告する。

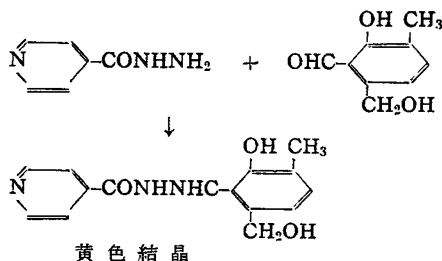
INAH 感性 Acetone 乾燥菌に対し M/1,000 の阻害剤の作用を検したところ、NaNO₃ の阻害は少ないが KCN, Semicarbazide 等は強い阻害作用を示し VB₆ 酵素に対する通性を示している。また、INAH 及び NAH (Nicotinic acid hydrazide) も阻害作用を示し、しかも NAH は INAH よりも阻害は強い。しかし抗菌力は逆であつて、H₃₇Rv に対し HK 3 号培地を使用して INAH は 1γ/ml で増殖の完全阻止を示すが、NAH は 10γ/ml でも完全阻止には至らない。また、鳥型竹尾株では Glycerin bouillon を使用して INAH は 2.5γ/ml で完全阻止であるが、NAH では 20γ/ml でもならん阻止を示さず対照と変りない。更に Isonicotinic acid isopropyl hydrazide は脱炭酸作用の阻害を示さず、Nicotinic acid, Isonicotinic acid も阻害作用を示さない。INAH 500γ/ml 耐性乾燥菌による成績も 50mg 乾燥菌量に対して感性菌と、ほぼ同様の阻害作用を示している。生菌を用いた時も感性菌、耐性菌ともに Carbon-yl-試薬により同様な阻害を受ける。

1953 年 BARKLAY は N をラベルした INAH を用い感性菌、耐性菌の間に INAH の uptake 量の差異あることを報告しているが、鳥型竹尾株菌体中に存在する G. A. 脱炭酸酵素に対する INAH の比較をおこなつたところ、傾向として耐性菌は INAH の阻害の少ないことを認めた。この実験の途中、Pyridoxal と INAH または NAH を混ぜる時、黄色の着色を認めた。

Pyridoxamin, Pyridoxine では黄色の着色はみられない。また、INAH は Benzaldehyd とも結合して難溶性結晶を析出するので、高濃度で Pyridoxal と INAH を混合したところ、黄色沈澱物を得た。

これは Pyridoxal の CHO に INAH が結合したものと考えられる。また、既に述べたとおり、Isonicotinic acid isopropyl-hydrazide に G. A. 脱炭酸作用がみられぬことからしても、INAH の G. A. 脱炭酸作用の阻害は、助酵素 Pyridoxal-phosphate に対する Carbo-





nyl 阻害として作用することも考慮に入れねばならないと考える。

(4) 結核菌のチステイン脱硫化水素酵素に及ぼす抗結核剤の影響に就て

伊藤文雄・酒井淳三・山本 実・湯浅幹夫
大阪大学医学部第三内科学教室

余等は囊に「イソニコチン酸ヒラジド (INAH) の作用機序に関する実験的研究」と題し、INAH の BCG Transamination 反応に及ぼす影響に就いて実験し、数回に亘つて結核病学会に於いて報告した。今回は更に Transaminase 同様、Vitamin B₆ 酵素系の一つと考えられる Cysteine 脱硫化水素酵素に及ぼす INAH を主とする抗結核剤の影響に就いて検討したので、その成績を報告する。

実験方法：酵素材料としては SAUTON 培地に 10 日前後培養した BCG のアセトン乾燥菌の 100mg を使用した。無気反応管中にアセトン乾燥菌と塩酸チステイン 20 μ M を pH 7.8 の磷酸緩衝液中で約 1 時間反応させ、50% 硫酸 0.5cc を加えて反応を停止させて後、約 20 分間炭酸ガスを通気して、生成している硫化水素を別の受容管中の 5% 錯酸亜鉛 5cc に捕捉させ、その後 0.05% p-Dimethylphenylendiamin 5cc 及び 12.5% 硫酸鉄アンモン 1cc を混合、強く振盪し、約 1 時間放置後形成される Methyleneblue を日立光電比色計 (Filter 660 m μ) によつて比色定量した。基準線は予め既知量の硫化水素を同様に処理して計測した。

実験成績：実験成績は次のとおりである。

1. INAH は BCG によるチステイン脱硫化水素作用を M/100 で 50~70%, M/500 で約 10% 阻害するが、M/1,000 では殆んど阻害しないのを認めた。

2. 塩酸 Pyridoxine 及び ATP (Ba 塩) 各 500 γ の添加により本反応は著明に促進される。また、M/100 INAH による本反応阻害は両者の添加により完全に排除された。

3. Pyridoxine 及び ATP 各単独に添加しても本反応は促進されないが、INAH 阻害はいくぶん減弱させられた。

4. 葡萄糖または焦性葡萄糖各 M/500 の添加により M/100 INAH による反応阻害は相当程度減弱させられた。

5. 100 γ /cc INAH 耐性 BCG のアセトン乾燥菌を酵素材料とした場合も、INAH による本反応阻害は感受性菌との間に差違をみなかった。

6. INAH の誘導体である N-Isonicotinyl-N'-isopropylhydrazine (INPH) 及び N-Isonicotinyl-N'-glucosylhydrazine (INGH) の作用を各 M/100 に於いて INAH と比較したところ、その強さは INAH, INPH, INGH の順であり、INGH には阻害効果をみとめなかった。

7. Dihydrostreptomycin sulfate (SM) 及び Para-aminosalicylic 酸 Na (PAS) の作用を各 M/100 に於いて INAH と比較したところ、SM は約 30% 阻害を示すが、PAS には阻害効果がなかった。

(5) Chlortetracycline (Aureomycin) の作用機序に関する研究 第 5 報 核酸生成

中塚正行・荒谷春恵・板橋 守
広島大学医学部薬理学教室

先に我々は核酸及び ATP 群並びに P³² を、tracer とした際の磷酸代謝に及ぼす Chlortetracycline (Aureomycin (AM)) の影響を験し、AM は核酸代謝を阻害し、その阻害は分解酵素には著明な影響を与えず、Phosphatase に於いて阻害作用を認め、この事実から附磷及び脱磷作用は興味深い点であると考えた。

今回は核酸及び関連物質を基質とした際の核酸の生成に及ぼす影響を報告する。

菌：黄色葡萄球菌, FDA, 209-P 株 (黄葡萄菌)

培地：NH₄Cl, Na₂SO₄, NaH₂PO₄, MgSO₄ 及び葡萄糖を含む合成培地 (pH 6.8)

基質：Ribonucleic (RNA), Desoxyribonucleic acid (DNA), P-Aminobenzoic acid (PABA), Folic acid (FA), Vitamin B₁ (B₁), B₂ 及び B₁₂

AM：結晶純末 (Lederle)

核酸測定法：上記培地中に AM 及び各基質を単独もしくは両者を加え、黄葡萄菌を 1~5h 37°C に培養後培地中の核酸様物質はベックマンの分光光度計を用い、他方菌体内核酸は SCHNIDER の方法に従い分割後測定した。

A) 各基質を含む培地中の核酸様物質の消長及び AM の影響

核酸様物質の減少及び増加を RNA は約 1 時間早め、B₁ 及び B₂ は充めるが、DNA, FA 及び B₁₂ は減少

し、PABA は増加を充める。

AM は3時間後に明らかに核酸様物質を減少させ、これは B_1 を加えると AM による減少は早く出現し、且つその度が大となる。RNA, B_2 , B_{12} , FA 及び PABA は程度には幾分の差はあるが AM による減少に対し逆に増加させ、RNA は最もその度が大である。

B) 菌体内無機磷、RNA 及び DNA に及ぼす各基質及び AM の影響

AM 単独では無機磷、RNA 及び DNA をやや減少させる傾向を認め、各基質はいずれも無機磷を減少させ、AM を加えると B_1 ではやや増加する。菌体内 RNA は RNA 及び B_1 ではやや増加し、これに AM を加えると RNA では増加し、 B_1 では逆に減少する。これは培地中の核酸様物質の消長と大略同一傾向を認め、時間的にはやや遅れる傾向にある。菌体内 DNA は AM 及び各基質を単独に加えた場合、著明な変化はないが、AM を加えるといずれも減少する。

以上のとおり、培地中及び菌体内核酸合成に対し、AM はいずれをも阻害し、その作用を B_1 は促進的に、RNA は拮抗的、AM は B_1 の附磷過程を阻害する。

黄色葡萄球菌の核酸合成に於いて B_1 は cocarboxylase を介し間接的に関与し、RNA は他の基質に較べ明らかに多く利用される。

目下、Adenine 及び Adenosine 等を用いて実験中である。

(6) ストレプトマイシン作用機作に関する我々の一知見について

伊藤和彦・杉林礼三・加藤友茂
山本正彦・児玉光男
名 大 一 内

Streptomycin (以下 SM と略記) の作用機作に関しては数多あるが、(1) SM に特異な現象か、(2) SM 感性菌と耐性菌の差異があるか、(3) SM の抗菌スペクトルの問題が説明できるか、(4) SM の低濃度でもみられる現象か、等々の諸点を満足するものでない。私共はこの問題に関連して、磷酸代謝、核酸代謝、力源代謝、窒素代謝等々、広汎な検索をおこなつた。こうして SM は磷酸代謝、特に、力源代謝と共軌的に generate する $\sim P$ の、transphosphorylate する段階に unbalance が招来されることを、諸種磷酸化化合物群の分割定量や、 P^{32} を Tracer として使用する実験から帰納した。ことに、この際 RNA の代謝擾乱の顕著であることが観察された。即ち、試験管内で SM 感性菌に SM を作用させると ($1 \sim 1,000 \gamma/ml$)、RNA の減少、RNA への P^{32} の Incorporation の停止を来すほか、1 新核酸

関係化合物 Bound Nucleotide (以下 BN と略記) の新成及びこれへの P^{32} の Incorporation を促進する成績をえた。Bound Nucleotide (BN) の命名の由来、その他の詳細は別報に譲るが、その化学的本態は、Metaphosphate をもつ Dlygonucleopolypeptide で、酸溶性であるが、その Ba 塩は pH 4~5 において難溶性である。Desoxyribose はない。Ribose, Adenine, Guanine, Cytosine, Uracil 及び Glutamic acid, Aspartic acid その他 2, 3 のアミノ酸を持つ。Metaphosphate の存在は、易水解磷のあること、色素の Metachromasy, 蛋白の凝固、pH 4~5 の酸性で Ba 塩の不溶性であること等から確認した。

●の BN が SM 感性菌に、SM ($1 \sim 1,000 \gamma/ml$) を試験管内で作用させた時に出現してくることが、上述の易水解磷や、諸 Bases による $2,600 \text{ \AA}$ の吸収の存在から証明された。

また SM 耐性菌には、SM を作用させても、させなくとも、常時この BN に酷似する物質が既に常在している。BN の出現は SM の有効でない *Candida albicans* には見られない現象である。

私共はこのほか、SM によつて、有機酸代謝の一部障碍の起ること、N 代謝の複合酵素系の乱れの起ることを見出した。SM が酵素の適応・転換を阻止することは多く報告されている。私共は Transphosphorylation の SM による障碍、ことに RNA の荒廃、また、これと直接連関する BN の諸問題、これが SM の作用機作の核心であることを、諸々の上記諸実験から帰納し、その作用機作の模式図を提示したい。

【質 問】(A) 高 橋 昭 三 (東大微菌)

- 1) Bound nucleotide の抽出の具体的方法及び収量。
- 2) 他の菌、たとえば大腸菌について試みたことはないか。

【質 問】(B) 荒 谷 春 恵 (広大薬理)

- 1) Base の比率はどうか。
- 2) 我々も SM 耐性菌では核酸の内 RNA が減少することを認めている。その詳細は第2日目に報告するので省略する。

【解 答】伊 藤 和 彦 (日比内)

(A) 1) BN のとり方は 10% TCA で 2 回、1% TCA で 1 回菌体を摩砕抽出し、これに醋酸 Ba を加え、pH 4.2 で不溶性塩を作るものである。

2) BN の yield は Wet 10g (菌量) から約 10mg 前後である。

3) *Coli* の耐性菌については、おこなっていない。

(B) 1) Base の比率は現在更に BN の精製中であり、まだ報告する時期に至っていない。

(7) PC が細菌に及ぼす化学変化に 就て、特に窒素を主としての

伊藤克彦・水野和実・足立敬二

慶応義塾大学医学部外科教室（島田教授）

PC の細菌に及ぼす影響は種々あるが、我々は PC, ブドー球菌及び両者接触時の N 量を測定して PC の量による影響、細菌の PC 感受性による相違、細菌性炎症巣の N 量の変化等を検討し、細菌の N 化合物の摂取或いは排泄の総合的推移を検討しているので、その一部を述べる。

検体はブドー球菌 209P 株、青木株を主としてその他 50 数種の菌株で、連鎖球菌はクック株、井上株等である。PC は結晶カリウム 10 万単位を使用した。N 検出の方法は Azotometer を使用して、Hypobromite Azotometrie で Kieldahl-N を測定した。

(1) ブドー球菌、連鎖球菌に種々の濃度の PC を加えた場合の N 量は、PC 1~40 単位の間が一般に少く、各々の最低値は前者は PC 1 単位、後者は PC 10 単位を加えた場合である。

(2) PC 1, 10, 20 単位の N の 24 時間までの変動は 8 時間以後は著明でない。

(3) 数種の PC 耐性菌に種々の濃度の PC を作用させると、10 及び 24 時間後に N 量は僅かに減少する株があり、一般に耐性の低いほど N 量は少い。

家兎の背部皮下に有窓レジン球を埋没して種々の操作を施し内容の N 量を測定した。

(1) レジン球埋没内容の N 量は、埋没後 3 日目で最高値を示し、以後変動はあるが減少する傾向がある。

(2) レジン球を埋没した家兎に逐日的に PC 5,000 単位を筋注した際は、注射前と 1 時間後の N 量は(1)の場合とは格段の相違があるが、注射前後の値はほぼ同様である。

(3) ブドー球菌、209P 株、青木株をレジン球内に注入して実験的膿瘍を誘発した内容の N の変動は注射後 4 日目から増加して 6~8 日にピークを示している。

(4) 菌注入の家兎に逐日的に個々に PC 5,000 単位を筋注し、注射前と 1, 3, 6 時間後のレジン球内容の N の変動をみると 3 日目には 1 時間値が最高で、6 時間後には注射前の値より少くなる。5 日目は 3 時間が最高で 6 時間後には注射前とほぼ同様になる。7 日目には 3 時間後に最高で 6 時間後には前より増加している。8 日目には 6 時間後に増加し、9 日目には 6 時間後に最高値になる。以上を総括すると菌に PC を 24 時間作用後の N 量は各々の和とはならず PC 1~40 単位の低単位

の場合は菌のみの N 量よりも一般に少い。PC 耐性菌に種々の濃度の PC を加えた場合、濃度による影響は少いが感受性濃度に近い低単位を加えた際は 8~10 時間後に N 量は減少を示す。また、耐性の低いほど N 量は少い値を示す。家兎の無菌的皮下炎症巣内容の N 量は、PC 注射により著明な変動があるが菌を注入したものでは PC 注射後の N 量が前者と全く異なり、初期は比較的多いが次第に減少の傾向を示し一般に低い。筋注 1 時間後の PC のこの病巣への移行濃度は 0.1~2.0 単位であり、試験管内実験の場合と同様に、菌の感受性濃度に近い低単位作用の場合は、N 量は減少するように考えられる。

(8) 薬剤の物理化学的性質と抗菌作用との関係 その 3 (抗結核剤の研究 第 15 報)

渡 辺 熙

甲 南 大 学

Alkyl 化合物の結核菌に対する抗菌力は Alkyl 基炭素数の増加と共に増大し、C₁₂ 附近で極大となり、それ以上では却て低下する。この Alkyl 基-抗菌力曲線(抗菌力曲線と略称)を解析するために Alkyl 化合物の表面張力低下能、蛋白凝固能、菌荷電反転能等の物理化学的性質を測定して抗菌力曲線上昇部は菌と薬剤との結合能の表われであると結論した(Chemotherapy 1, 13, 14, (1953))。しかし、上記諸測定値は抗菌力曲線下降部とは全然一致せず、この部分は最早表面結合が問題ではなく更に別の因子が支配しているものと考えられる。一般に Alkyl 化合物が菌に作用する場合には次のような順序で作用するであろう。(1) 薬剤が菌表面に結合する。(2) 菌表面層を通過する。(3) 菌原形質に作用する。そして、この 3 つの関係は先行階程が起らなければそれ以後の階程は決して起らぬ性格のもので抗菌作用はこの 3 階程を凡て通過したもののみ現われ、しかもその抗菌力は 3 者中最も臨路になるものにより決定される。菌と薬剤との結合能は C₁₂ 以上では大差がないのに実際には抗菌力は著しく低下している。これは第 1 階程では殆んど同程度の作用を示すにも拘わらず第 2 階程以降の作用力に差があることを示している。Alkyl 基の長さが僅か違うだけで菌原形質に対する作用が抗菌力の差ほど著しいものになるとは蛋白凝固能の測定からも考え難いので恐らく第 2 階程の菌表面層通過能の差が原因となつていのではないかと考えられる。第 2 階程としては小間隙通過、脂質層通過、蛋白層通過等、色々な要因があろうが結核菌を対象とした場合には脂質層通過能が最も重要であると考えられるので Alkyl 化合物の脂質中

での拡散速度を測定したところ、拡散速度は Alkyl 基炭素数の増加と共に減少しその傾向は抗菌力曲線下降部とよく一致することが分つた。ミセル形成能曲線で表わしうる菌表面結合能の曲線と拡散速度曲線で表わしうる菌表面通過能の曲線を組合わせると、その合成曲線は抗菌力曲線に極めて類似した曲線となる。おそらく、これが抗菌力曲線の本体ではないだろうか。最後に第3階程が曲線にどんな形で表われるかが残るが、この階程は菌原形質蛋白に対する反応が主体となるから物理的要因よりも化学的要因が主となることは明白で、薬剤の些少の化学構造の相違も鋭敏に影響し抗菌力に表われて来るであろう。抗菌力曲線でこれに対応するのは、その曲線の高さであつて O-構造を P-構造に変えただけで曲線の全体の傾向、即ち第1及び第2階程には変化が見られないにも拘わらずその抗菌力が大きく変動している例が見られる。即ち第3階程は曲線の山の高さを規定する。それではミセルを形成しうる Alkyl 化合物はどんなものものこのような現象を呈するであろうか。1例として脂肪酸塩の抗結核性を調べると、その抗菌力曲線はやはり C_{12} 附近が極大の山形曲線となり嘗て Caprin 酸, Laurin 酸に抗結核性があるとされた理由も肯ける。

(9) 8-Quinolinol の抗菌作用に就いて

堀 三津夫・畠山英夫・伊藤和夫

阪大微研竹尾

8-Quinolinol, 通称 Oxine が鉄イオン及び銅イオンの共存に於いて、この場合明らかに錯化合物を形成しているのであるが、強い抗菌作用を示すことは以前から知られていた。最近 A. ALBERT 等は、その *Staphylococcus aureus* を用いた実験で Oxine の作用はすべてこの銅及び鉄イオンの共存に於いてのみ起る現象で、Oxine 自体にはなんらの作用もないと報じている。しかし我々が鳥型結核菌竹尾株を用いておこなつた実験では Oxine 単独での作用もまた否定することが出来ない結果を得た。

即ち、枸橼酸鉄アンモンを加えないソートン培地やグリセリンブイヨン等では Oxine は常々 25万~50 万倍で菌の発育を阻止するが通常のソートン培地では 10 万倍程度である。また、先の2培地ではコバルトイオンの明瞭な拮抗と銅イオン共存の強い抗菌力の増強とが見られる。ところで殺菌作用を検すると Oxine は殆んど作用なく、ALBERT 等がいうような鉄イオンの共存効果もない。ただ、銅イオンの共存に於いて強い殺菌作用が発現する。

Oxine 及び銅イオン単独では鳥型菌竹尾株の菌呼吸には殆んど無影響であり、共存の場合のみ強力に呼吸作

用を減弱させる。しかし、乳酸を基質とした酸化に対する影響を見ると、Oxine は単独でもかなり強い阻害をし、更に安息香酸を基質にすると非常に強力に阻害をする。このような Oxine 単独での菌の生活作用に対する影響がその抗菌作用となつて現われてくると思われる。

Oxine と同形式の金属錯塩をつくる化合物のうち Salicylaloxim も銅イオンの共存に於いて強い抗菌作用を示すけれども、これには単独での抗菌作用は全然ない。この銅イオンとの共存作用は Oxine のそれと軌を一にするものと思われる。この種の抗菌性はその形成錯塩の安定性や難水溶性が他金属の錯塩より強いことから蛋白質の関与したより安定な錯化合物の生成にその理由を求めることができると思う。

Oxine 自体の抗菌性は Oxine の誘導体に独自なものであり、これがその錯塩形成に関係する金属固定に基づくものであるか、或いは Oxine の有する他の化学作用によるものであるか、多くの観点から検討中である。

(10) *Candida albicans* の各基質別酸化酵素並びに脱水素酵素に及ぼす各種阻害物質の影響

吾 孫 子 徹 男

大阪医科大学微生物学教室

Candida albicans に対する各種阻害物質の発育阻止濃度を Serial dilution method により実験し、次いで酸化酵素に及ぼす影響を WARBURG 検圧法により、脱水素酵素に及ぼす影響を Tumberg Technique に準拠して実験をおこなつた。

発育阻止濃度は Sodium-azid 10^{-4} , Zincum-jodate 10^{-3} , Potassium-jodate 10^{-2} を示した。

C. albicans の Endogenous Respiration に対し阻害作用を認めるものは Dinitrophenole, Sodium-fluoride, Potassium-tellurite, Zincum-jodate であり, Potassium-arsenite, Sodium-azid, Potassium-jodate, Potassium-superjodate はかえつて賦活作用を示した。

C. albicans の各基質別酸化酵素ではクエン酸及びグルタミン酸は活性を認めるが、乳酸及び焦性ブドウ酸は余り著明でなく、コハク酸は抑制作用が認められた。

乳酸を基質とする場合、これに阻害物質を加えても *C. albicans* の Endogenous Respiration に及ぼす阻害物質の影響と一致している。

コハク酸を基質とする場合 Potassium-jodate, Zincum-jodate は阻害作用を認める。

焦性ブドウ酸を基質とする場合, Sodium-azid, Potassium-jodate, Potassium-superjodate, Sodium-fluoride, Zincum-jodate は阻害作用を示している。