凝集素産生に及ぼす l-cystine-n-p-sulfoaminobenzyl uramic acid と抗結核剤の関係

上 林 久 雄 芝 隆 夫

大阪学芸大学衛生学研究室 (指導 榊原栄一助教授)

[受付: 12月1日1955年]

緒 言

含硫アミノ酸 Cystine, Cysteine は可逆的酸化還元作用により生体内組織呼吸に重要な役割を演ずることは既定の事実であり, 其等の生体への影響は種々な角度から研究されて来た。先に榊原, 勝又¹⁾等は l-cystine を Uramino 化して l-cystine uramic acid (以上 C. U. と称す) を合成し, 同剤の安定性, 溶解性, 並びに生体の作用について報告している。又榊原, 芝²⁾は免疫体産生に及ぼす含硫化合物の影響を検討し, その中で C. U. 及び Cysteine は腸チフスワクチンで活動免疫を与えた家兎の獲得凝集価を顕著に上昇させる所謂, 免疫体動員作用のあることを認め, 更に細部に涉り実験中である。たまたま C. U. の誘導体の一つである l-cystine-n-p-sulfoaminobenzyl uramic acid (以下 C. S. U. と称

した。

吾々は上述の諸成績より, in vivo における C. S. U. 特性の発現根拠探究の一助として, 腸チフスワクチン獲得凝集価の動態について実験した。殊に STM は副交感神経刺激興奮剤として, 他の結核化学療法剤とは著しく趣の異つた性質を有することが明かにされている所から³⁾, STM, INAH, Para amino salcylic acid (以下 PAS と称す) 等と比較検討した所, 聊か所見を得たので以下報告する。

実験方法

供試動物は体重 2.5kg 前後の健康家兎 (雄) を毎日一定の飼料にて飼育したものを使用した。之等の家兎の耳静脈内に抗原として, 腸チフスワクチンを体重 1.0kg 当り 0.5cc を 2 回, 第 3 回より第 5 回までは 1.0kg 当り 1.0cc の割合で 3 日毎に注射し, 第 5 回感染終了後 1 週間目に採血して型の如く凝集価を測定した。獲得凝集価 3200 倍乃至 6400 倍 (以下倍を × にて略記する) になつた家兎を 1 群 3 乃至 6 羽とする 5 群に分け, C. S. U. STM, PAS, INAH 及び対照として生理的食塩水を夫々耳静脈内に注射し, 注射前, 注射後 1, 2, 3 5 時間及び 24 時間後に採血して夫々凝集価の変動を観察した。

第 1 図 l-cystine uramic acid

l-cystine-n-p-sulfoaminobenzyl uramic acid

す) に抗結核作用のある事がわかり, この特性は結核菌に対する試験管内発育阻止試験では Streptomycin (以下 STM と称す) や Isonicotinic acid hydrazide (以下 INAH と称す) に劣るが, 動物実験においては之等治療剤に遜色のないことを実験した^{3), 4)}。

更に, 榊原, 上村⁵⁾はその機転探究の一つとして, 鳥型結核菌脱水素酵素につき同剤の影響を検討して特に S H 系酵素に対して特異的に阻害作用の著しい点をも報告

本論文要旨は昭和 30 年 4 月第 30 回日本結核病学会総会において発表した。

KANBAYASHI Hisao and SHIBA Takao, : Relation of l-cystine-n-p-sulfoaminobenzyl uramic acid to antituberculous drugs concerning the effect on agglutinin production. Hygienic Laboratory Osaka University of the Liberal Arts and Education. — Jap. J. of Bact., 11 (4) : 337-339, 1956.

第 2 図

	家兎番号	薬 剤	獲得凝集価
第一群 C. S. U	No. 69	5mg	3200×
	No. 70	5mg	6400×
	No. 80	10mg	3200×
	No. 90	20mg	6400×
	No. 83	30mg	3200×
	No. 82	30mg	3200×
第二群 STM	No. 11	10mg	3200×
	No. 15	20mg	6400×
	No. 16	30mg	3200×
第三群 PAS	No. 7	10mg	6400×
	No. 8	20mg	6400×
	No. 9	30mg	3200×
第四群 INAH	No. 76	10mg	6400×
	No. 73	20mg	6400×
	No. 72	30mg	3200×
第五群 対照	No. 4	0.9% NaCl	6400×
	No. 5	"	3200×
	No. 6	"	6400×

実験成績

1) C. S. U 群

C. S. U 5mg/ml 注射例においては、獲得凝集価夫々 3200×、6400×のものが、1時間後に夫々2倍の 6400×～12800×に上昇し、2時間目では再び獲得凝集価に低下し以後24時間後まで変化は見られなかった。

C. S. U 10mg/ml 注射例では、1時間後に 3200×より 12800×と急激な凝集価の上昇を呈し、2時間後には更に 25600×と獲得凝集価の8となり、5時間後尚その値を維持し、24時間後には注射前の値に復帰した。

C. S. U 20mg/ml 注射例では2乃至3時間獲得凝集価 6400×の2倍 12800×の上昇を認めたが、5時間後には注射前の値に復帰し、又、C. S. U 30mg/ml 注射

図 3 C. S. U 注射群

例2例においても、1時間後2倍となり、夫々5時間後までその値を保持し、24時間後には注射前の値に復帰した。

以上の如く、C. S. U を注射することにより全部の家兎に注射後1～3時間にして注射前の2倍乃至8倍の凝集価の上昇を認め、24時間後には全部獲得凝集価に復帰するが、それ以下に減少することは認められなかった。

2) STM群

STM 10mg, 20mg 注射例においては、いずれも2時間後に獲得凝集価の2倍の上昇を認めたが、STM30mg 注射例では、注射後24時間に至る間凝集価の変動を認めなかった。

図 4 STM 注射群

3) PAS群

PAS 10mg, 20mg 注射例において、10mg の場合は1時間後、又 20mg の場合は3時間後において、獲得凝集価 6400×から 1/2 の 3200×と低下し、24時間後には注射前の値に復帰し、30mg 注射例では全く凝集価の変動をみなかった。

図 5 PAS 注射群

4) INAH群

INAH 10mg 注射例においては、獲得凝集価 6400×のものが2時間後1/2の 3200×と低下し、24時間後には注射前の値に復帰したが、30mg 注射例では、注射後5時間は変動なく、24時間後に1/2と降下し、20mg 注射例

図 6 INAH 注射群

においては、5 時間後に $1/4$ 、24 時間後には更に獲得凝集価の $1/4$ と顕著な下降を認めた。

5) 対 照 群

獲得凝集価々々 6400×, 6400×, 3200×の各家兎の耳静脈内に、0.9%生理的食塩水 1 cc を注射して凝集価の変動を観察したが、変動は認められなかった。

考 察

以上の実験成績よりみられる通り、C. S. U 群と STM 群においてはいずれも獲得凝集価の 2 乃至 8 倍の凝集価の上昇を認めたが、PAS 群、INAH 群では凝集価の変動がないか、又は低下する傾向にあるを認めた。特に C. S. U 10mg 注射例においては、1 時間後には獲得凝集価の 4 倍、2 時間後には 8 倍と顕著な上昇がみられた。斯様な C. S. U や STM の凝集価の急激な上昇は、免疫体産生場所や免疫体産生機構に関する面はさておき、之等薬剤による免疫体の血中動員作用によるものと考えられる。著者の一人、芝が行った腸チフスワクチン感作家兎に C. S. U を注射して凝集価の変動を観察した成績も、C. S. U の場合と略々同様の成績を得ているところよりみれば、C. S. U の斯様な態度も、結局はその基本構造である Disulfide 結合 (—S—S—) に由来するものと考えられ、Sulfamine 部分には関係のないものと思える。

又 STM の凝集価上昇作用は、副交感神経亢奮による二次的作用と考えるならば、果して C. S. U や C. U の如き物質の作用も、このような二次的なものであるか、或は、恰も白血球動員におけるような一次的直接作用によるものであろうか。此の点につき、Bogendorfer⁷⁾ の実験による凝集素産生の中樞支配説からすれば、C. S. U の斯様な作用は、やはり免疫体産生臓器の直接刺激により上昇したものと考えた方が良いと思はれる。此の点に関しては目下追求中である。

一方、PAS や INAH の注射例では、C. S. U, STM の場合とは逆に凝集価の低下をみたのであるが、果して之等薬剤が免疫体産生機構に抑制的に作用したのであろうか。此の点に関して、小西⁸⁾ の報告によると、ソートンツベルクリンと人型青山株結核菌による免疫馬血清との試験管内沈降反応において、PAS 及び INAH は抑制的に作用すると述べているが、吾々の in vivo の

成績をあわせ考えると、PAS や INAH は恐らくは免疫体産生機構に働くよりはむしろ、免疫体結合現象により凝集価の低下がみられたものと考えられるが、その作用機序の詳細は今後の研究に待ちたい。

又、C. S. U の斯様な免疫体動員作用は、本剤の結核症への適用上興味ある点である。

結 論

(1) 腸チフスワクチン感作家兎を用い、l-cystine 誘導体である C. S. U, STM, PAS, 及び INAH を注射して、その獲得凝集価の変動を観察した。

(2) l-cystine-n-p-sulfoaminobenzyl uramic acid を種々濃度で注射した場合、何れの濃度においても、獲得凝集価は 1 乃至 2 時間から急激に上昇し、24 時間後には注射前の値に復帰した。特に 10mg 注射例においては、その凝集価が 8 倍まで上昇するのを認めた。

(3) STM 注射例においては、凝集価の上昇は 2 倍前後であり C. S. U に較べてその作用は弱い、然し同傾向の作用を示した。

(4) PAS, INAH の注射例では、却つて凝集価が低下するのを認めた。

(5) 以上の如く C. S. U 及び STM は凝集素の血中動員作用を示し、PAS 及び INAH は抑制的作用を認めたが之等の機転については目下検討中である。

稿を終るに臨み、富士教授の御支援並びに、御懇切なる御指導と御校閲を賜つた榊原助教授に対し深甚なる感謝の意を表す。

文 献

- 1) 榊原栄一, 勝又増幸: 結核, 28 巻, 第 105 号, 723, 昭 28. 4.
- 2) 榊原栄一, 芝隆夫: 第 8 回日本細菌学会関西支部総会, 昭 29. 10, 日本細菌学雑誌 投稿中
- 3) 榊原栄一, 他: 結核: 29 巻増刊号, 昭 29. 7.
- 4) 榊原栄一, 上村久雄: 第 10 回日本結核病学会近畿支部総会, 昭 29. 11.
- 5) 榊原栄一, 上林久雄, 新谷寛三: 第 8 回日本細菌学会, 関西支部総会, 昭 29. 10.
- 6) 山崎正保, 他: 第 8 回日本結核病学会, 近畿地方会発表, 昭 28. 10.
- 7) Bogendorfer, L: Arch. Exp. Path. Pharmacol. 126, 378, 1927.
- 8) 小西忠正: 総合医学: 12, 3, 昭 10.