

ニコチン酸系物質の人型結核菌カタラーゼ作用に及ぼす影響

中 野 保 二
山 崎 雪 夫

石川県中央病院内科
金沢大学医学部日置内科

受 付 昭 和 32 年 1 月 5 日

緒 言

イソニコチン酸ヒドラジットが人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株、SM 耐性 $H_{37}Rv$ 株、PAS 耐性 $H_{37}Rv$ 株のカタラーゼ作用を顕著に抑制すること、INAH 耐性 $H_{37}Rv$ 株のカタラーゼ作用は甚だしく低下し、極めて僅微なものにすぎないがなお存していることについては前報に報告した。本報にてはこれに引き続き、INAH の構造形成に重要な部分を占めるイソニコチン酸、引いてはこの系統のニコチン酸・ニコチン酸アミドの三物質がカタラーゼ作用に及ぼす影響を研究した。ただし、INAH の顕著なるカタラーゼ抑制作用が INAH のイソニコチン酸基によるものがあるか否かを推定せんとし、さらにピラジナミトと構造上類似性のあるニコチン酸アミドおよびイソニコチン酸とニコチン酸アミドとの中間に存するニコチン酸の三者が結核菌カタラーゼ作用に及ぼす影響を測定した。

実験方法

前報 (結核, 31 巻, 12 号, 733 頁) における方法と同様に実施した。

実験成績

1) イソニコチン酸の $H_{37}Rv$ 株・SM 耐性株・PAS 耐性株のカタラーゼ作用に及ぼす影響

a) イソニコチン酸の $H_{37}Rv$ 株のカタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 6.0mg

	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
燒酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
イソニコチン酸	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30 分	56.5 V 70.5	-14.0	90.0 V 104.5	-14.5	100.5 V 116.0	-15.5
60 分	54.0 V 78.0	-24.0	80.5 V 105.5	-25.0	88.5 V 116.5	-28.0

すなわちイソニコチン酸は $H_{37}Rv$ 株のカタラーゼ作用を著明に抑制し、特に m/100 にては対照に比し約 62% にまで抑制し、m/1000 にては約 90% 程度に抑制するのに比し、その働きはきわ立っている。

b) イソニコチン酸の SM 耐性株カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 6.2mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
燒酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
イソニコチン酸	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30 分	80.0 V 94.0	-14.0	77.0 V 92.0	-15.0	79.0 V 95.0	-16.0
60 分	75.0 V 98.0	-25.0	70.0 V 96.0	-26.0	69.0 V 95.0	-26.0

以上の成績より明らかな如く、SM 耐性株カタラーゼ作用に対してイソニコチン酸はほとんど影響を及ぼさないことが明らかである。

c) イソニコチン酸の PAS 耐性株カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 6.4mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
燒酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
イソニコチン酸	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30 分	51.5 V 75.5	-24.0	50.0 V 66.0	-16.0	47.0 V 65.0	-16.0
60 分	34.0 V 75.5	-41.5	36.5 V 65.0	-28.5	37.0 V 64.5	-27.5

以上の如くイソニコチン酸は PAS 耐性株のカタラーゼ作用をある程度増加せしめるものであるが、みかけ上酸素発生量はかえって少ないのかかわらず、呼吸によ

る酸素消費量は反対に増加しているため、カタラーゼ作用全体としては明らかに増加していることが知られた。

2) ニコチン酸のH₃₇Rv株, SM耐性株, PAS耐性株
カタラーゼ作用に及ぼす影響

a) ニコチン酸のH₃₇Rv株カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 4.2mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
磷酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
ニコチン酸	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30 分	36.0 V 49.5	-13.0	39.0 V 48.0	-9.0	43.0 V 52.0	-9.0
60 分	26.0 V 50.0	-24.0	31.5 V 50.5	-19.0	33.0 V 50.0	-17.0

ニコチン酸の添加により菌の酸素消費量はやや増加するのであるがカタラーゼ作用全体としてみる時はm/100 m/1000 のいずれの場合にも差異が認められなかつた。

b) ニコチン酸のSM耐性菌カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 3.8mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
磷酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
ニコチン酸	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30 分	-13.0 V 23.0	-36.0	-5.5 V 22.5	-28.0	-4.5 V 22.0	-26.5
60 分	-48.5 V 24.0	-72.5	-27.0 V 23.0	-50.5	-18.0 V 26.5	-44.5

ニコチン酸の存在によつて菌の呼吸作用すなわち酸素消費量は増加し、それは m/100において m/1000に比し著しいのであるが、カタラーゼ作用全体としてみると著差を認めなかつた。

c) ニコチン酸のPAS耐性菌カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 3.3mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
磷酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
ニコチン酸	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		

30 分	24.5 V 48.5	-24.0	26.0 V 46.5	-20.5	34.0 V 51.0	-17.0
60 分	3.0 V 49.0	-46.0	10.5 V 48.5	-38.0	20.0 V 50.0	-30.0

PAS耐性菌においてもニコチン酸の存在により菌の酸素消費量は著しい増加をきたしたのであるが、カタラーゼ作用全体としてみると m/100にても m/1000にても対照とほとんど差異を認めなかつた。

3) ニコチン酸アミドのH₃₇Rv株, SM耐性株, PAS耐性株カタラーゼ作用に及ぼす影響

a) ニコチン酸アミドのH₃₇Rv株カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 4.0mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
磷酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
ニコチン酸アミド	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30 分	32.0 V 45.0	-11.0	35.0 V 42.0	-7.0	34.0 V 38.0	-4.0
60 分	22.0 V 45.5	-23.5	24.0 V 42.0	-18.0	24.0 V 38.0	-14.0

ニコチン酸アミドの存在によりH₃₇Rv株のカタラーゼ作用は増加するが、それは主として菌の酸素消費量の増加していることが関与しており、みかけ上の酸素発生量はやや減じていることが明らかとなつた。

b) ニコチン酸アミドのSM耐性菌カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 4.2mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
磷酸緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
ニコチン酸アミド	2.0	2.0	2.0	2.0		
同 濃 度	m/100	m 100	m/1000	m/1000		
30 分	7.0 V 20.0	-13.0	33.0 V 44.0	-11.0	36.0 V 46.0	-10.0
60 分	10.0 V 25.5	-15.5	36.5 V 49.0	-12.5	39.0 V 52.0	-13.0

ニコチン酸アミドの存在下ではSM耐性菌のカタラーゼ作用は減少し、特にm/100にては著明であり、対照に比し約1/2にすぎなかつた。

c) ニコチン酸アミドのPAS耐性菌カタラーゼ作用に及ぼす影響
菌量 3.4mg

容器番号	I	II	III	IV	V	VI
KOH	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
H ₂ O ₂	0.2		0.2		0.2	
菌	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
燃費緩衝生理的食塩水		0.2		0.2	2.0	2.2
ニコチン酸アミド	2.0	2.0	2.0	2.0		
同濃度	m/100	m/100	m/1000	m/1000		
30分	41.0 V 54.0	-13.0	40.0 V 54.0	-12.0	29.0 V 42.0	-13.0
60分	22.0 V 56.0	-34.0	23.0 V 55.0	-32.0	27.0 V 45.0	-18.0

PAS耐性菌のカタラーゼ作用はニコチン酸アミドの存在下においてH₃₇Rv株、SM耐性株の場合と全く異なり、かえって増加することが認められた。

考 察

INAHが結核菌のカタラーゼ作用を著明に抑制することは結核菌が感性たると耐性たるとにかかわらず發現し、極めて注目すべきものがある。われわれはINAHの構造上より果してどの部がかかる抑制作用に関与するところが大きいかを追及することも重要な課題と考えられる。かかる観点からINAHの構成に不可欠な基を形成しているイソニコチン酸を始め、これと構造上類似性を有するニコチン酸、ニコチン酸アミドの三者について感性菌ならびに耐性菌のカタラーゼ作用に及ぼす影響を測定し、引いてはINAHのイソニコチン酸基の作用を推測せんとした。

イソニコチン酸はH₃₇Rv株のカタラーゼ作用を著明に抑制し、SM耐性株のそれにはほとんど影響せず、PAS耐性株のカタラーゼ作用を軽度ながら増加せしめた。

ニコチン酸はH₃₇Rv株、SM耐性株、PAS耐性株のカタラーゼ作用には影響することはなかつた。

ニコチン酸アミドはH₃₇Rv株、PAS耐性株のカタラーゼ作用を増加させるに反し、SM耐性株のそれにかえって抑制するという結果を得た。すなわちH₃₇Rv株のカタラーゼ作用に対してはINAHとイソニコチン酸とは相似た働きをなし、SM耐性株の場合はINAHとニコチン酸アミドとは同様に抑制的に作用するに反し、PAS耐性株のカタラーゼ作用はイソニコチン酸、ニコチン酸アミドの添加によつて増加せしめられ、INAHの添加のさ

いと全く異なるところがあつた。これらニコチン酸系の三物質特にイソニコチン酸とニコチン酸アミドが何故にかかる特異な作用を呈するかについては本実験のみではなんら解決の鍵を与えられなかつた。

以上を要約し考えるに、INAHの感性株、耐性株のカタラーゼ作用を抑制する働きは少なくともある場合にはイソニコチン酸基が相当に関与していると推測され、INAHの上記の働きにはヒドラジン基も当然与つているものと思われ、両者相まつてINAHのカタラーゼ作用を抑制するものとしか考えられない。

結 び

われわれはINAHがH₃₇Rv感性株のみならず、H₃₇RvのSMあるいはPASに対する抵抗株のカタラーゼ作用を顕著に抑制する働きのあることを実証した。INAHのかかる抑制作用を追及するため、その構成基をなすイソニコチン酸自体が結核菌のカタラーゼ作用に如何なる影響を与えるか、さらにこれと構造上類似するニコチン酸、あるいはニコチン酸アミドが及ぼす影響を実験測定した。

実験成績は次の如くである。

- 1) イソニコチン酸はH₃₇Rv感性株のカタラーゼ作用を著明に抑制し、SM耐性株のそれにはほとんど影響せず、PAS耐性株のそれを軽度ながら増加せしめた。
- 2) ニコチン酸はH₃₇Rv感性株、SM耐性株、PAS耐性株のカタラーゼ作用にほとんど影響しなかつた。
- 3) ニコチン酸アミドはH₃₇Rv感性株、PAS耐性株のカタラーゼ作用を増加させるに反し、SM耐性株のそれを抑制した。
- 4) INAHのH₃₇Rv感性株、SM耐性株、PAS耐性株のカタラーゼ作用を抑制する働きは少なくとも感性株、PAS耐性株にては、イソニコチン酸基が相当に関与していることが推測される。

(本文の要旨は昭和31年5月日本結核病学会総会にて発表した)

文 献

中野保二・山崎雪夫：抗結核剤の人工型結核菌ならびに耐性株のカタラーゼ作用に及ぼす影響，結核，31 (1956)，733頁参照のこと。