

## 2, 3 抗結核剤のアミノ酸代謝に及ぼす影響

## 第2報 Cycloserine 投与白鼠におけるアミノ酸代謝

松 本 徹 二

大阪大学医学部第三内科学教室 (主任 堂野前 維摩郷教授)  
国立大阪療養所 (所長 岩崎 祐治)

受付 昭和 32 年 10 月 26 日

## 緒 言

Cycloserineの作用機序については種々の報告<sup>1)~5)</sup>がなされているが、青木<sup>6)</sup>は Cycloserine が Transaminase, グルタミン脱炭酸酵素等のビタミン B<sub>6</sub> (VB<sub>6</sub>) 酵素系を強力に阻害することを見出し、ついで大腸菌からの精製 Tryptophanase を用いて実験を行い、本剤は VB<sub>6</sub> 酵素系の助酵素たる Pyridoxal phosphate と干渉し、Schiff 塩基を形成することにより阻害を発現するものなることを示唆した。

一方著者<sup>7)</sup>はさきに INH 大量連続投与白鼠におけるアミノ酸代謝を追及し、同白鼠においては VB<sub>6</sub> 酵素系の活性の低下を認めたが、上記の成績より考え、Cycloserine 投与時にも同様 VB<sub>6</sub> 酵素系の活性低下をきたすのではないかと予測し以下の実験を行った。

## 実験材料および方法

INH 大量投与の場合と同一の飼料にて白鼠を飼育し、これに実験群としては Cycloserine 300 mg/kg, 対照群としては同量の生理的食塩水をそれぞれ大腿部皮下に注射した。投与期間は 2 カ月である。

その他は INH の代りに Cycloserine を使用した以外は INH の場合と全く同様に実験した。

## 実験成績

Cycloserine 投与白鼠においては、対照に比し体重の増加率は少なく、投与長期にわたれば体重減少、脱毛症状が認められた。

## (1) Tryptophan 負荷試験

Cycloserine 投与白鼠に Tryptophan を負荷した際、その尿につき濾紙クロマトグラフィーを行い、Xanthuren 酸 (XA), 3-Hydroxykynurenine に相当する Spot を認めた。対照動物に Tryptophan を負荷せる場合にはかかる物質の Spot を証明しえなかつた。

## (2) Kynurenine transamination

表 1 に示す如く、Cycloserine 投与白鼠肝抽出酵素活性は、対照のそれに比し 57% の活性低下を示し、ATP

表 1 Cycloserine 投与白鼠肝抽出酵素による Kynurenine 分解

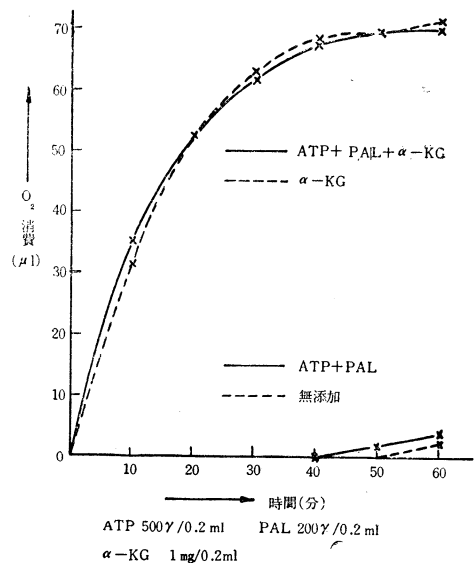
	Kynurenine 分解量 (γ)	
	対 照	Cycloserine 投与白鼠
無 添 加	153.5 γ	67.0 γ
ATP (1 mg) + PAL (200 γ)	178.0 γ	207.0 γ
α-KG (500 γ)	211.0 γ	130.5 γ
ATP + PAL + α-KG	214.0 γ	219.5 γ

ピリドキサル (PAL) の添加により、無添加時活性の 209% (対照は 9%)、α-ケトグルタル酸 (α-KG) の添加で 94% (対照は 38%)、ATP, PAL, α-KG 三者添加で 227% (対照は 39%) の賦活をそれぞれ認めた。

## (3) Tyrosine transamination

図 1 に示す如く、対照白鼠肝抽出酵素では、α-KG

図 1 健常白鼠肝抽出酵素による Tyrosine の分解 (酸素消費による)



のみの添加、α-KG, ATP, PAL 三者添加の場合で

もほとんど同程度の酸素消費を示し、反応終了後 Tyrosine の定量を行つたところ、両者共 100% の分解を示した (表 2)。ATP, PAL 添加および無添加の場合は

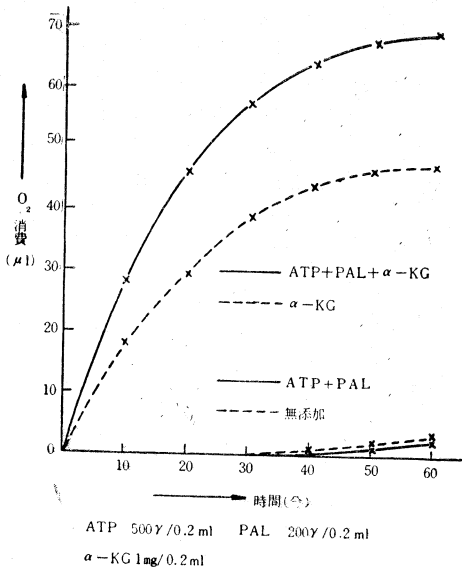
表 2 Cycloserine 投与白鼠, 対照白鼠肝抽出酵素による Tyrosine の分解 (Tyrosine 定量による)

添 加 物	対 照		Cycloserine 投与白鼠	
	分解量 (μM)	分解率 (%)	分解量 (μM)	分解率 (%)
—	0.06	3.0	0.06	3.0
ATP + PAL	0.20	10.0	0.08	4.0
α-KG	2.00	100.0	1.36	68.0
ATP + PAL α-KG	2.00	100.0	2.00	100.0

ほとんど酸素消費は認められず、Tyrosine 分解も表 2 に示す如く極めてわずかであった。

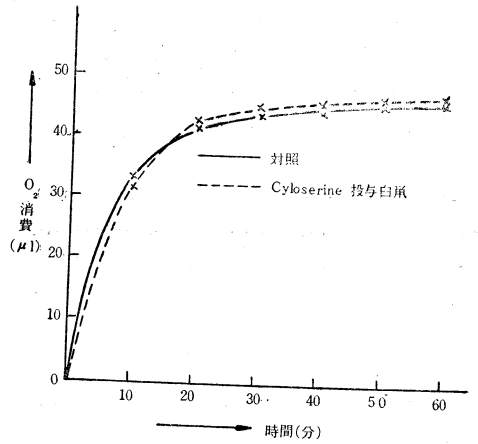
Cycloserine 投与白鼠においては図 2 に示す如く、A

図 2 Cycloserine 投与白鼠肝抽出酵素による Tyrosine の分解 (酸素消費による)



TP, PAL, α-KG 三者の添加で酸素消費はほぼ理論値近く、かつ Tyrosine 分解も 100% を示す (表 2) が、α-KG のみの添加では酸素消費は約 50 μl を示し、Tyrosine 分解も表 2 の如く 68% であった。なお ATP, PAL 添加および無添加の場合は、対照白鼠と同様ほとんど酸素消費を示さず、Tyrosine 分解もほとんど認められなかつた。次に Homogentisic acid を基質とした際の酸素消費について検討したところ、Cycloserine 投与白鼠、対照共に図 3 に示す如くほぼ同程度の酸素消

図 3 Cycloserine 投与白鼠, 対照白鼠肝抽出酵素による Homogentisic acid の分解 (酸素消費による)

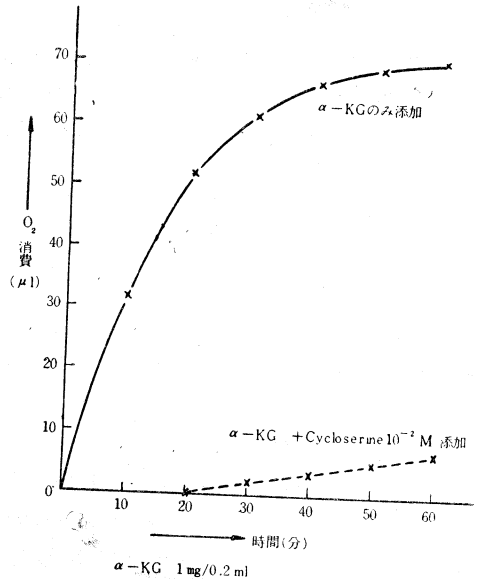


費を示し、反応終了後 Homogentisic acid の定量を行つたところ、両者共 100% の分解を示した。

(4) 健常白鼠肝抽出酵素による Kynurenine, Tyrosine 分解に対する Cycloserine の影響

Cycloserine 終末濃度  $10^{-2}M$  添加により Kynurenine 分解に対しては約 60% の阻害、Tyrosine 分解に対しては約 80% の阻害を示した。Tyrosine を基質とした際の酸

図 4 健常白鼠肝抽出酵素の Tyrosine 分解に対する Cycloserine の阻害 (酸素消費による)



素消費に対しては図 4 に示す如き阻害曲線を得た。

考 案

以上 Cycloserine 投与白鼠肝抽出酵素による実験においても、INH の場合と同様 VB<sub>6</sub> 酵素系の活性の低下

が認められた。しかも本酵素活性はPALおよびATPの添加により著明に賦活されることより、本酵素活性の低下はINHの場合と同様VB<sub>6</sub>欠乏に因するものと考えられる。CycloserineがPyridoxal phosphateとSchiff塩基を形成する可能性を示した青木<sup>(6)</sup>の成績よりみても、かかるSchiff塩基を形成して、VB<sub>6</sub>の排泄を促す可能性は考えられるが、VB<sub>6</sub>欠乏の原因はなお不明であるといわねばならない。

またKynurenine, Tyrosine分解に対するCycloserineの阻害機序も、青木の報告と同様VB<sub>6</sub>酵素系の阻害の結果と考えられるが、これらの点についてはなお今後の研究にまたねばならない。

### 結 論

- 1) Cycloserine 大量連続投与白鼠において体重減少、脱毛症状を認めた。
- 2) Cycloserine 大量連続投与白鼠にTryptophanを負荷した際、尿中にXA, 3-Hydroxykynurenineを証明した。
- 3) Cycloserine 長期大量投与白鼠肝抽出酵素のKynurenine transaminase, Tyrosine transaminase 活性は対照のそれに比し低活性化しており、 $\alpha$ -KG, ATP, PALの添加により活性の賦活を認めた。
- 4) Cycloserine は健常白鼠肝抽出酵素のKynurenine,

Tyrosine 分解に対し $10^{-2}M$ にて高度の阻害を認めた。

稿を終るに臨み終始御懇切なる御指導御校閲を賜りました堂野前教授、御校閲を賜りました阪大生化学市原硬教授、御指導御鞭撻戴きました伊藤文雄博士、阪大生化学坂本幸哉助教授、和知勤氏、貴重な試薬を恵与された和歌山医大生化学古武彌人教授、実験協力者宇野鶴子氏に対し深甚なる謝意を表します。

この論文の要旨は昭和32年4月第15回日本結核病学会近畿地方会において報告した。

### 文 献

- 1) Welch, H., Putnam, L.E. and Randall, W.A.: *Antibiot. Med.*, 1: 72, 1955.
- 2) Nielsands, J.B.: *Arch. Biochem. and Biophys.*, 62: 151, 1956.
- 3) Sutton, W.B. and Stanfield, L.V.: *Antibiot. and Chemoth.*, 5: 582, 1955.
- 4) Ishii, K. and Sevag, M.G.: *Antibiot. and Chemoth.*, 6: 500, 1956.
- 5) 海老名・高橋他: *日本臨牀結核*, 16: 30, 1957.
- 6) 青木: *結核*, 32: 418, 544, 605, 1957.
- 7) 松本: *結核*, 33: 283, 1958.