

Lathyrogenic Effect に関する研究 (第2報)  
 Isonicotinic Acid Hydrazid (INAH) の  
 Lathyrogenic Effect について

村 田 彰

国立療養所東京病院

受付 昭和 40 年 2 月 14 日

STUDY ON LATHYROGENIC EFFECT\*

Report II. Lathyrogenic Effect by INAH (isonicotinic acid hydrazide)

Akira MURATA

(Received for publication February 14, 1965)

The following results were obtained from the experiments of lathyrogenic effect by injecting INAH to fertilized hens eggs :

1) 7.5 mg of INAH were injected into fertilized eggs placed in the incubator for 2 weeks, and at the 17th day the fragility was measured and dydroxyproline as well as rel.  $\eta$  in the long bone extract were measured, and a remarkable collagen solubility was found.

2) The collagen solubility increased as the injected INAH was increased in quantity, but when it was 30 mg or more, the number of death cases was increased and collagen solubility was obscure.

3) When 7.5 mg of INAH were injected into eggs incubated for 5, 8 and 11 days respectively, the earlier the time of injection, the greater the number of death cases. All died when injected at 5 days, and when injected at 11 days, only one of 10 cases breathed faintly but instantly died when taken out of the shell. Its growth was apparently poor as compared with the control.

4) Embryos damaged by the INAH injection were recovered when the period from the injection to the examination was long.

5) INAH derivatives, like INAH, had lathrogenic effect.

6) Equimolar amount of INAH vitamin B6 was injected into the both ends of the egg at 14 days and examined at 17 days. No death was observed in the pyridoxine group with or without INAH. All was dead in the pyridoxal group, irrespective of whether INAH was added or not, and hard haemorrhage was observed.

7) Pyridoxine somewhat decreased collagen solubility caused by INAH. On the other hand, pyridoxal could almost prevent the solubility, but since all cases died in this group, a further research is necessary to determine whether the time for INAH to achieve the effect was long enough or not.

8) FKI hydrochloride (Furyl-2-methylketone isonicotinyl hydrazone) in high concentration is hard to dissolve unless it is warmed. The diversity in FKI data seems to be due to the uncertain amount of FKI caused by the difficult dissolution. And examining paper chromatograph, two unknown compounds are found through sterilization, and these compounds may influence the data considerably.

\* From Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

緒 言

豆科植物をたくさん食べると、その地方で流行性に Lathyrism, すなわち下肢の弱さや、痙攣などがあつて尿や便の失禁を伴う病気が流行したというり。

1929年 Stockman<sup>2)</sup> は人ならびに動物実験によつて Lathyrism の所見を報告し、Geiger, Steenbock および Parson<sup>3)</sup> は 1933年 Sweet pea (Lathyrus Odoratus) を 50% 含んだ飼料で白ネズミを飼育すると、脊椎側彎ヘルニアが起こると報告した。その後これに関する幾多の研究があるが<sup>4)~8)</sup>、Dupuy および Lee<sup>9)</sup> は、Lathyrus pusillus の実より、Lathyrism の特徴である骨障害を起こす物質を結晶として取り出すことに成功し、同年 Schilling や Strong<sup>10)</sup> は Sweet pea より同様の有毒物質を結晶として抽出分離し、このものが  $\beta$ -( $\gamma$ -L-glutamyl)-Aminopropionitrile であることを同定した。また丁度同じ年の8月には Dasler<sup>11)</sup> も Sweet pea より有毒物を結晶として取り出すことに成功している。1959年 Levene および Gross<sup>12)</sup> も Chick Embryo に同物質を使用して、Collagen に起こる変化について報告した。その後 1961年になつて、Levene<sup>12)</sup> は INAH が Chick Embryo に対し Lathrogenic Effect を及ぼすことに気づき、この作用のため Embryo の Collagen は抽出されやすくなり、かつ組織が大変もろくなると報告した。そもそも INAH 服用により、出血傾向があることは一部の人から信じられていたが、この点について Lathyrism が関係ないかどうか、また空洞の浄化や妊娠中の INAH の服用により胎児への影響などを知る手がかりが得られるのではないかなどを知るため、Chick Embryo

に INAH を使用して、組織の脆弱性と Collagen の抽出性、骨畸形の有無などについて検討した。

実験方法ならびに成績

鶏の受精卵(主としてバンドレス食肉用を使用した)の卵殻にピンで小さい孔を開け、漿尿膜を通して蒸留水 0.1~0.2 cc に溶した薬剤を注入し、孔を絆創膏で覆つたのち 38.5~39°C の孵卵器に入れた。そのさい孵卵器に入れた後の何日目卵に薬剤を注入するか、またさらに何日間孵卵器に入れたのち Embryo を取り出すかは、実験の目的により異なる。卵殻より取り出した Embryo についてまず脆弱性を測つたのち、それぞれの群について tibiae および femora を集めて鋏で細切し、1-M. 食塩水で抽出し、この抽出液について粘度 (Viscosity) と Hydroxyproline を定量した。その測定法については結核<sup>13)</sup>に発表してある。

脆弱性 (Fragility) の測定法

卵殻より取り出した Embryo を逆さに空中につるしてその胴を固定し、首にセロファン製の袋を下げ、一定の高さにつるしたイルリガートルより水を一定の速度でこの袋の中に流入して、首がもげるまでに要した水の量を cc 単位で表わしたものを組織の脆弱性の強さとした。すなわちこの cc が小さいほど脆弱性が大きいわけである。(Embryo の骨採取にあつては、取り出した骨は氷上に置いたシャーレに入れないと、温度が上昇すれば、抽出性に変化をきたすおそれがある。)

実験 1: 受精卵と思われるもの 100 コを 20 コずつの 5 群に分ち INAH をそれぞれ 3.7, 7.5, 15, 30 mg を 0.2 cc の蒸留水に溶したものを、incubate 14 日の卵に

Table 1. Relationship between INAH Dosage and Fragility (×.....Died before hatched)

No. of egg	INAH dosage 3.7 mg/egg		7.5 mg		15 mg		30 mg		Control	
	Fragility (cc)		Fragility (cc)		Fragility (cc)		Fragility (cc)		Fragility (cc)	
No. 1		×	220			×		×	400	
2		×		×	230		110			×
3	240		220		150		80	×	450	×
4		×		×	240			×		×
5	260			×	220			×	550	
6		×	210		230			×		×
7		×		×	80		140			
8	290		220		240			×		
9		×			250			×		
10	350					×		×		
11						×		×		
12								×		
Average	285 cc		218 cc		205 cc		101 cc		466 cc	
Cases of eggs unfertilized or unable to grow	10/20		12/20		9/20		8/20		14/20	

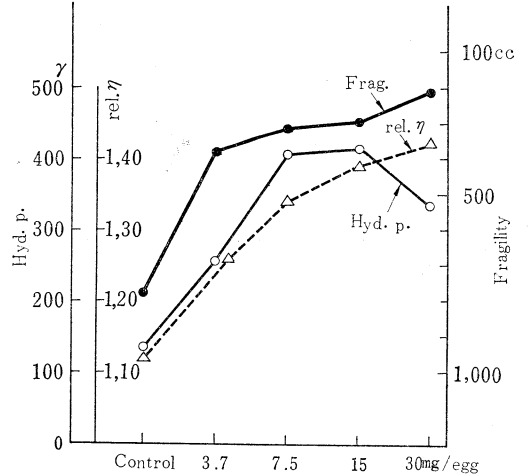
注入し、後の 1 群を末処置の対照群とした。これらを 17 日 (注入後 3 日) に取り出して Fragility, Viscosity および Hydroxyproline (Hy. p.) の測定を実施すると表 1 および表 2 のごとくであつた。しかし対照に使用した卵があまり未受精卵が多いので、さらに追加実験したところ、受精卵 14 コについての Fragility は平均 781 cc となつた。また対照群における Hy. p. 量も平均 135  $\gamma$  となつたので、これを用いて INAH 投与量と Fragility, Viscosity および Hy. p. 量との関係を図示すれば図 1 のごとくなり、INAH の増量とともに 3 つの測定値が平衡して増加するように思われる。

実験 2: 以上の実験より市販の受精卵と称するものには、かなり未受精卵があることが分かつたので、以後卵を

incubate して5日目に、胚の活動あるものを確かめて実験に使用することにした。なお蒸留水の注入も 0.2 cc ではやや影響があるように思われたので INAH の注入にさいしても、0.1 cc の蒸留水に溶解して使用することにした。すなわち実験 2 においては、INAH の注入日が異なるといかなる影響があるかを知るため、INAH 7.5 mg を、incubate した5日目、8日目、11日目に注入し、incubate 17 日で卵殻を破つて検査した。そのさい 14 日目に蒸留水のみを 0.1 cc 注入した群とまったくの無処置群とをもうけた。その成績は表 3 のごとくで、5日目に注入したものは鶏の形をしないうちに全例死亡し（以後 Embryo 死と称す）、8日目に注入したものでは、Embryo 死が 6、鶏の形はしているが、非常に発育の悪いものが 3（発育不良死と称する）、ほとんど Control と同じに発育しているが、卵殻の中ですでに死亡しているものが 1 例あつた。また 11 日目に注入したものでは、Embryo 死が 6、発育不良死が 3、卵殻より取り出したときわずかに体動があつたものが 1 例であつた。また 14 日目に蒸留水 0.1 cc を注入したものでは、Embryo 死 4、発育不良死 1、他の 5 例は元気で Fragility の平均値も 898 cc であり、Hy. p. 量も表 4 の

とく平均 138  $\gamma$  であつた。またまったくの無処置群では Embryo 死は 1 例のみで発育不良死が 1 例あつたが、後

Fig. 1. Relationship between INAH-Dosage and Fragility, Viscosity and Hydroxyproline Conc.



Experimented at 17 days of incubation.  
INAH injected three days before.

Table 2. Relationship between INAH Dosage and Viscosity and the Amount of Hydroxyproline

	Viscosity (rel. $\eta$ )	Hydroxyproline conc.
1M-NaCl (phosph. buffer)	1.00	
Control (no treated)	1.12	90~100 $\gamma$
INAH 3.7 mg/egg	1.26	260~250 $\gamma$
" 7.5 "	1.34	400~410 $\gamma$
" 15 "	1.39	410 $\gamma$
" 30 "	1.42	320~350 $\gamma$

Table 4. Change of Viscosity and Hydroxyproline Conc. of Long Bone Extracts of Chick Embryo According to INAH (7.5 mg/egg) Injection Days (At 17 days hatched)

Injection	rel. $\eta$	Hydroxyproline conc. ( $\gamma$ )
Control	1.09	162
Aq. dest. 0.1 cc inj. (at 14 Days)	1.09	138
INAH 7.5 mg inj. (at 11 days)	1.11	234
" (at 14 days)	1.34	405

Table 3. Various Influence on Chick Embryos According to INAH (7.5 mg/egg) Injection Days

Injection	At 5 days		At 8 days		At 11 days		At 14 days Distilled Water 0.1 cc		Control					
	Fragility	condition of growth	Fragility	condition of growth	Fragility	condition of growth	Fragility	condition of growth	Fragility	condition of growth				
No. 1	Measurement impossible	Died in embryo	Measurement impossible	Died of poor growth	30	Died of poor growth	Died of poor growth	Died of poor growth	1,100	Died of poor growth				
2		"		Died, but almost growth							"	920		
3		"		Died of poor growth							"	950	940	
4		"									"	870	930	
5		"		Died in embryo							Died in embryo	1,100	950	
6		"		"							"	650	1,100	
7		"		"							"	Died in embryo	Died in embryo	
8		"		"							"			960
9		"		"							"			Preserved as specimens (well-grown)
10		"		"							"			

Table 5. Lathrogenic Effect by INAH Derivatives (On fragility)

Drug injected	INHG		INMS		IPN		FKI		INAH		Control	
	Fragility (cc)	Condition of growth	Fragility	Condition of growth	Fragility	Condition of growth	Fragility	Condition of growth	Fragility	Condition of growth	Fragility	Condition of growth
No. 1	200		80	Died	310		120	Haemorrhage in whole body	160		940	
2	320		320		330		100	"	280		870	
3	260		280		330		330	Haems in the thigh	280		910	
4	290		200		230		430	"	280		850	
5		Died in embryo	210	Died	280			Preserved as specimens	} As specimens (Haemorrh)	} As specimens		
6		"	320		320							
7		"	130	Died	340							
8		"	260	Preserved as specimens Died in Embryo	420	Died in embryo						
9		"			260							
10		"							} poor growth. Haemorrh.			
11		"										
12		"										
13		Unfertilized										
14		"		Unfertilized								
Average	268		250		313							

Table 6. Lathrogenic Effect by INAH Derivatives (rel.  $\eta$  and hydroxyproline conc.)

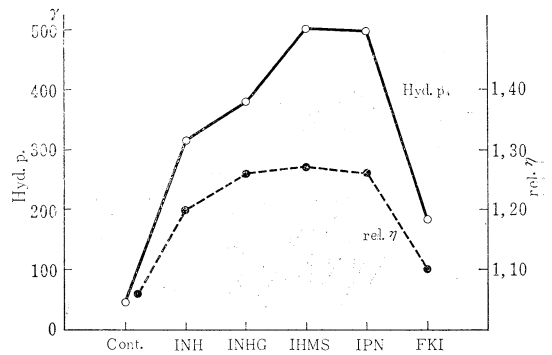
	rel. viscosity	Hydroxyproline-conc.
Control	1.06	48( $\gamma$ )
INHG-group	1.26	383
IHMS- "	1.27	510
IPN- "	1.26	500
FKI- "	1.10	185
INAH- "	1.20	315

は 8 例全部が発育良好で, Fragility の平均値は 997 cc であり, Hy. p. 量も 162  $\gamma$  であつた。以上の成績から INAH を早期に注入するほど発育に重大な影響を及ぼすように思われた。

実験 3: 100 コの受精卵を 5 群に分ち, INAH 100, 200, 400, 800  $\gamma$ /egg を incubate 5 日目より 14 日まで毎日 1 回注入し, 残り 1 群を対照としたが, INAH 注入群は全例腐敗して失敗した。卵よりは芽胞菌などが多数見つかった。

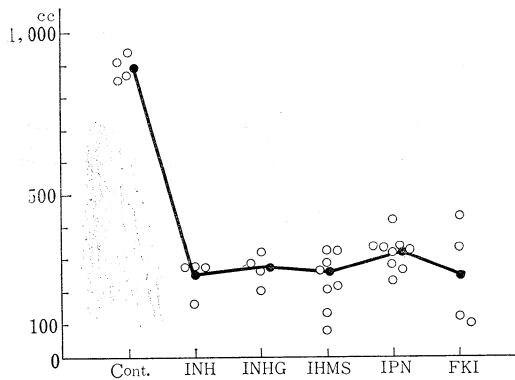
実験 4: INAH の誘導体が INAH と比較して差があるか否かを検討した。すなわち卵を 6 群に分ち INAH, INHG, IHMS, IPN, FKI および無処置とし, これら薬剤は INAH 換算 7.5 mg を 0.1 cc の蒸留水に溶して incubate 14 日目に注入し, 17 日目に卵殻より採取

Fig. 2. Comparison of INAH Derivatives (as INAH 7.5 mg/egg)



して検討したが, その結果は表 5, 表 6 のごとくで, これを図示すれば図 2 および図 3 のごとくなる。すなわち Fragility についてみると, INHG, IHMS, IPN, FKI, INAH および無処置の各群において, その平均値はそれぞれ 268, 250, 313, 245, 250, 893 cc であり, 比較精度ではそれぞれ 1.26, 1.27, 1.26, 1.10, 1.20, 1.06 であつた。また Hy. p. の抽出量はそれぞれ 383, 510, 500, 185, 315, 48  $\gamma$  であつて誘導体使用によつて Lathrogenic Effect を防ぐことはできないようである。なお FKI では全身に出血がひどく, 早く死亡する

Fig. 3 Comparison of INAH Derivatives Fragility



のと薬剤の溶解が困難なため、注入量が正確にいかないために測定量にかなりの動揺がみられた。

実験 5: 以上のような INAH の Lathyrogenic Effect が Vit. B<sub>6</sub> によつて阻止されるという報告もあるので<sup>12)</sup> ピリドキサル塩酸塩ならびにピリドキシン塩酸塩と INAH を組み合わせて注入してみた。すなわち 1 群は INAH 7.5 mg/egg のみの注入, 2 群は卵殻の一方の端より INAH 7.5 mg を注入し, 他方の端よりピリドキシン塩酸塩を INAH と等モル注入した。また 3 群は同様にして INAH とピリドキサル塩酸塩をまた 4 群ではピリドキシン塩酸塩単独使用し, 5 群にはピリドキサル塩酸塩のみ使用した。その成績は表 7, 表 8 のごとくであつた。すなわちピリドキサルと INAH を併用しても Fragility には回復がみられず, むしろ全身出血がみられて全部死亡するので, 組織はそのためもろくなるように思われる。しかし骨よりの抽出液についての検討では, rel. Viscosity は著明に減少し, かつ Hy. p. 抽出量もいままでの実験における無処置群と同様な値を示すようになる。なおピリドキサル単独でも Fragility は上昇し平均 93 cc を示すが, Viscosity および Hy. p. には影響がない。しかしピリドキシンのほうは Fragility も Viscosity も Hy. p. 抽出量もまったく変化がなく, いままでの実験における対照群(無処置)と同じであつた。以上のことからピリドキシンは INAH の Lathyrogenic Effect に対しやや予防的に働くが十分でなく, ピリドキサールのほうが強いことが分かつたが, 同時にピリドキサルは鶏 Embryo に対し全身障害のあることも分かつたので, その使用量は検討を要するようになる。

実験 6: 加熱による薬剤の分解とその影響。INAH 誘導体の使用にさいしては, 誘導体そのものの作用かまたは分解した INAH の影響かが問題となる。とくに加熱滅菌した場合は熱に弱い誘導体ではとくにその検討が必要となる。よつて FKI 塩酸塩を無菌操作した場合と 5 分間煮沸滅菌した場合について実験した結果が表 9 であ

Table 7. Influence of Vit. B<sub>6</sub> on Lathyrogenic Effect by INAH (Examination of fragility)

Drug injected	No. of egg	Fragility	Condition of growth
INAH only	No. 1	360	{Haemorrhage in whole body
	2	250	
	3	260	
	4	370	
	5	120	
	Average	272	
INAH + pyridoxine	No. 1	270	{Somewhat poor growth
	2	250	
	3	300	
	4	240	
	5	220	
	Average	256	
INAH + pyridoxal	No. 1	200	All cases died, haemorrhaged in whole body and poor growth
	2	110	
	3	80	
	4	110	
	5	70	
	Average	114	
Pyridoxine only	No. 1	850	Well grown
	2	750	
	3	780	
	4	540	
	Average	730	
Pyridoxal only	No. 1	100	All cases died, haem. in whole body and poor growth
	2	140	
	3	40	
	4		
	Average	93	

Table 8. Influence of Vit. B<sub>6</sub> on Lathyrogenic Effect by INAH (Determination of rel. viscosity and extracted hydroxyproline conc.)

Drug injected	rel. η	Hydroxyproline conc. (γ)
INAH	1.43	555
INAH+pyridoxine	1.19	350
INAH+pyridoxal	1.05	105
pyridoxine	1.08	108
pyridoxal	1.02	140

つて, その結果に Fragility では有意の差がなく, Hy. p. の抽出量では滅菌して Free の INAH が多くなつたほうがやや高値を示した。しかし FKI も溶解困難なために, 卵内への注入時, 注射針がつまるためにときどき温めたためにその影響がかなりあつて, 両者の差が出ないのかもしれない。なお実験 5 と 6 をまとめて図示した

ものが図4および図5である。

実験9：誘導体の滅菌による分解の検討。実験4において INAH 誘導体について検討したが、そのさい注入前の滅菌操作で、どの程度 Free-INAH が出るかを検討した。その方法は著者が従来行なっているペーパークロマトグラフの面積法<sup>14)</sup>で、75°C 30 分間、3 日間の滅菌により INHG-Na, IH-MS, IPN, FKI (Furyl-2-methylketone isonicotiny l hydrazone) の Free-INAH への分解はそれぞれおおよそ 13%, 13%弱, 4.9%, ほとんど100%であつた。

考 察

β-aminopropionitrile が中胚葉特異的に障害を起こしかつ動物に畸型児を生ずることが知られ、INAH にも中胚葉発生の組織に脆弱性を起こすことが報告されたので、妊娠中の結核回復患者で INAH を服用中に、なんらかの影響があるものかどうかは重要なことでありかつ興味のあることである。よつて組織の脆弱性の発来と、さらに畸型発生の有無を注意しながらさらに胎児の内臓への影響などについて検討したが、現在までの限られた投与形式では、畸型らしきものはみられなかつた。しかし長骨の採取にさいし、付着繊維組織が非常にろくなつて、少しの力で容易に関節などがはずれるところから、人の胎児でも Fragility が起こるならば、出産時などの外力によつて容易に関節の脱臼などは起こるのではないかと思われた。われわれの実験でも1例足の関節に脱臼が見られたが、これも卵殻より取り出すときの外力によるものかどうか不明であつた。

われわれの実験成績を Levene の成績と比較してみると INAH を 3.7 mg から 15 mg まで増加するにつれて Hy. p. も比較粘度もだんだん増強しているが、30 mg になると Hy. p. はむしろ減少を示した。そのさい Fragility と rel. η がむしろ上昇しているが、これは INAH 30 mg 使用例では発育が非常に悪いので、卵殻を破る途中で死亡するものもあつて、殻を破るときに生きているものだけに実験するといつても必ずしも正確を期しがたく、そのため成績も多少ばらつくように思われる。また INAH を注入して Lathyrogenic Effect が起こつても、1 回の注入だけでは Embrog を取り出すまでの時間で差があることは当然予想されるが、Levene の場合は 7.5 mg を注入して、Fragility は3日で最高に達し、5日を経過するとだんだん下つてくるし、rel. η は2日で最高に達し3日では下つてくるような成績であつた。このことについてわれわれは直接実験はしなかつたが、

Table 9. Lathyrogenic Effect of Before and after Boiling Sterilization of FKI

Sterilization method	No. of egg	Condition of growth	rel. η	Hydroxyproline conc. (γ)	Fragility (cc)
Sterile operation	No. 1	Died, almost grown	1.15	355	240
	2	"			190
	3	Died, Haemorrhage in whole body			90
	4	Died, poor growth			
	Average				173
5 minutes' Steriliz	No. 1	Died, Haemorrhage in whole body	1.18	428	580*
	2				400
	3				160
	4				140
	5				70
Average		193			

\* Poor injection because of crystallization of FKI.

Fig. 4. Hydroxyproline, Viscosity and B<sub>6</sub> (Pyridoxine and pyridoxal)

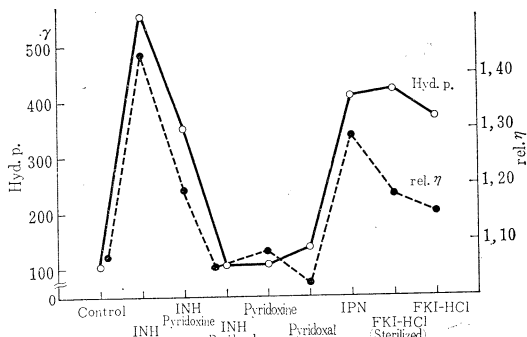
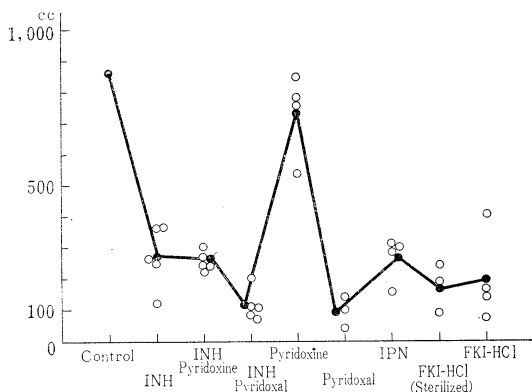


Fig. 5. Fragility and Vit. B<sub>6</sub> (Used Mol equivalent)

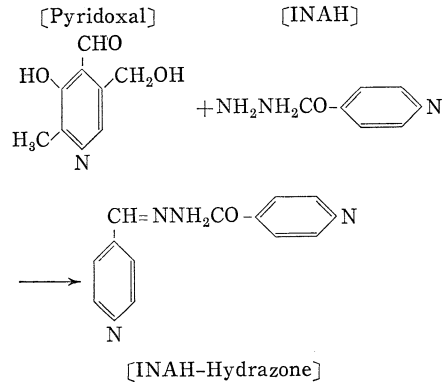


時間がたつと障害は改善されるように思われる。また表 10 でみるように INAH 7.5 mg を 11 日目に注入して 6 日たつて実験したものである、注入群は発育が悪くて Fragility は非常に高度であるのに、Hy. p. と rel. η は対照および蒸留水 0.1 cc を注入したものと大差のない

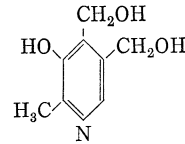
Table 10. Relationship between Collagen Solubility and Injection Days

	Fragility (cc)	Hydroxy. P. (γ)	rel. η
Control	997	162	1.09
Aq. dest, 0.1 cc injected	898	138	1.09
INAH 7.5 mg at 11 day inj. and 17 day hatched	30	234	1.11

ところから, Lathyrogenic Effect は発育時間とともに改善されるものと思われる。次に INAH のこのような障害が Vit. B<sub>6</sub> で改善されるかどうかである。Levene は INAH 7.5 mg 注入後, 半日, 1日, 1日半および2日にピリドキサールを 11 mg 注入し, 早くピリドキサールを注入したほうが骨抽出物の rel. η が低い, すなわち Lathyrogenic Effect が軽くなると報告した。われわれは INAH とピリドキサールを同時に注入して INAH の Lathyrogenic Effect が阻止される成績を得たが, 全例死亡したため, INAH の障害が現われるにいたらなかったのかもしれないという疑問は残るが, これに対する検討はなお十分でない。またピリドキシンは発育に対し有害作用がないのに, ピリドキサール使用例では全身出血して死亡し, 組織に違った意味の障害がひどいのに驚いた。われわれのピリドキサール使用量は 10.2 mg/egg に相当するが, Levene の実験でも 10 mg で 50%, 22 mg で全例死亡しているようである。ピリドキシンには詳しい記載がないが, われわれの実験では単独使用でもピリドキサールのほうは出血死亡するのにピリドキシンでは非常に発育良好で, 化学構造のちよつとした差異が生体に及ぼす影響のいかに大であるかを知った。このような INAH の障害を阻止する機構について, Levene は2つの考えを提起している。すなわちその1つは, INAH が Embryo の発育に必要なピリドキサールと結合して Schiff の base を作るので, 外からピリドキサールを与えてやると生体のピリドキサールは障害を受けず, 発育が妨げられないと考えること。第2は diphosphopyridine nucleotide (DPN) の Nicotinamide の部分と置換反応を行なつて DPN-INAH ができるかどうかであろうと推論している。しかし第2の考えでは anti-nicotinamide の薬剤であれば, INAH より他の薬剤でもこのようなことが起こつてもよいのに, そのような場合がまだ見出だされていないことで証拠だてが難しい。しかし Collagene 繊維の可動性は enzyme 系によつて調整される可能性が強いので, 今後この方面の十分な知識が与えられれば本問題との関連も明らかになるであろう。第1のピリドキサールのアルデヒド基 (-CHO) が INAH の NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>- と結合することは容易に考えられるところで,



の反応で INAH-Hydrazone を形成することは成書の教えるところであり, これがまた, 酸加水分解によつてもとの aldehyde すなわちピリドキサールになる可逆反応も容易に考えられるところである。われわれの実験でもピリドキシン



では INAH の障害を防ぐ力が非常に弱いこと, また Kuchinskas や Vigneaud ら<sup>15)16)</sup>の実験で l-penicillamine の Rat における毒性がピリドキサールにより防げること, また Vit. B<sub>6</sub> の存在で多くの酸ヒドラジッドの生物学的活性がおちること<sup>17)</sup>, さらに INAH の結核菌抑制作用がピリドキサールによつて試験管内でなくなるという Boone ら<sup>17)</sup>の報告などより考えると, ピリドキサールの -CHO 基が INAH のヒドラジン基と結合して INAH を不活性化することが容易に考えられる。すなわち INAH は Embryo の発育に必要な Embryo 自体のピリドキサールと結合して, Lathyrogenic Effect を起こすことが1つの原因にあげられると Levene らは考えているようだが, われわれもこれが一つの原因と考える。しかしピリドキシンにても多少の作用があるように思われるけれども, これが実験誤差の範囲かどうか鶏卵がなかなか一定しないので判定が難しい。しかし生体にある Vit. A の -CH<sub>2</sub>OH 基が MnO<sub>2</sub> の触媒によりロドプシンという光に感ずる物質が(人の眼球にある)容易に出来るし, しかもこのロドプシンは Vit. A の構造式の最後のところの -CH<sub>2</sub>OH が -CHO とアルデヒドになっていることから, ピリドキシンの -CH<sub>2</sub>OH も生体内で -CHO と変化されることはまた考えることであると思う。このような見地からすれば, ピリドキシンを使用しても軽度の anti Lathyrogenic Effect が出ても不思議はない。

以上いろいろの実験にさいし, われわれが使用した鶏卵が市販のものであつたため, 種類に不明のものもかな

Fig. 6. Fragility of Control Group

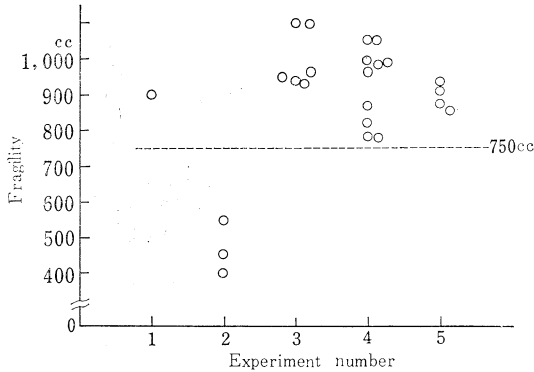
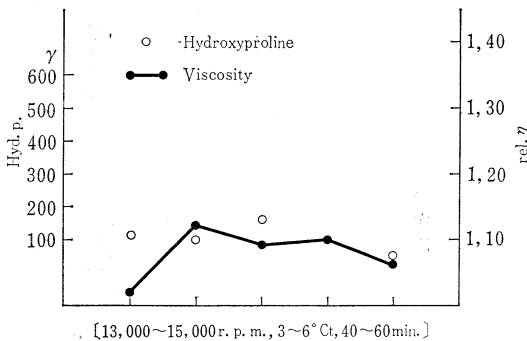


Fig. 7. Hydroxyproline and Viscosity of Control



りあつたので、これら不明のものを含めて、対照として使用した無処置群の測定値をまとめてみると図6および図7のごとくで、これから分かるように、無処置群のFragilityは800 cc以上のものが多く、Hydroxyproline量は150 r 以下、rel. ηは1.12以下のものが多かつた。これを対照として比較すれば、少々種類が違つてもINAHのLathyrogenic Effectの研究可能なことが分かつた。

なお血管系への障害、Embryo内臓器管への影響については目下追求中である。

結 語

鶏受精卵にINAHを注入し、その発育に及ぼす障害作用(Lathyrogenic Effect)について検討し次の結果を得た。

1) 受精卵を孵卵器にincubateして14日目にINAH 7.5 mgを注入し、17日目に卵殻を破つてFragilityの測定および長骨抽出液についてHydroxyprolineとrelative Viscosityを測定し、著明なCollagene抽出性が認められた。

2) 上述の程度は、INAHの濃度を増すに従つてひどくなるが、30 mgに達すると死亡例が増して、Collagene抽出性も不明瞭となる。

3) INAH 7.5 mgをincubate卵5日目、8日目、11日目に注入すると、早期に注入したものほど死亡率が大で、5日目注入では全例死亡し、11日目注入のもののみが10例中1例にわずかに呼吸しているものがあったが、卵殻より取り出すとただちに死亡し、その発育は対照に比し明らかに不良であつた。

4) INAHの注入により、障害を受けたEmbryoは、注入より検査までの日数が永いと、その障害は回復される。

5) 人体投与量と相当量の100 r, 200 r, 400 r, 800 rを5日目より14日目まで毎日注入したが全部腐敗して失敗に帰した。

6) INAH誘導體もINAHと同様に、Lathyrus効果があつた。

7) INAHと当量のVit. B<sub>6</sub>を卵の両端より同時に注入(14日目)し17日目に検査したが、ピリドキシン群は単独使用例もINAH併用例も死亡例がないのに、ピリドキサル群はINAHの併用と否にかかわらず全例死亡し、ひどい出血がみられた。

8) ピリドキシンはINAHのCollagene抽出性をやや減じた。

ピリドキサルはINAHのCollagene抽出性を阻止する成績を得たが、全例死亡したため、INAHが作用する時間が足りなかつたものかどうかなお検討を要する。

9) FKI塩酸塩は、高濃度ではやはり温めない溶解困難である。FKIのデータがばらつくのは、溶解困難による注入量の不安定にあると思われる。なおペーパークロマトによる検討では、滅菌操作により未知の2成分が検出されるので、この成分の作用がかなり影響するかもしれない。(本論文要旨は第39回(昭和39年4月)日本結核病学会総会で報告した)

擧筆するにあたり砂原院長のご援助、ご校閲を謝し、終始実験上のご助言をいただいた教育大学植物学教室山本昭子理博ならびに施設の使用を許可戴いた西沢教授に深甚の謝意を表する。

また研究室の鈴木、志村、高橋、松原の諸氏のご援助を感謝する。

追記：鶏胎生期の組織学をやつておられる方がなかなかおられませんので、おられましたら私信を賜りたいと思います。

主 要 文 献

- 1) Ignacio V. Ponseti, M. D. and Milliam A. Baird, M. D.: Am. J. Path., 28 : 1059, 1952.
- 2) Stockman, R.: J. Pharmacol, Exper. Therap., 37 : 43, 1929.
- 3) Geiger, B. J., Steenbock, H. and Parsons, H. T.:



- J. Nutrition, 6 : 427, 1933.
- 4) Stockman, R.: J. Hyg., 34 : 145, 1934.
  - 5) Lewis, H. B., Fajans, R. S., Esterer, M. B., Shen, C. W. and Oliphant, M.: J. Nutrition, 36 : 537, 1948.
  - 6) Vivanco, F. and Jiméns Diaz, C.: Rev. clin. españ., 40 : 157, 1951.
  - 7) Russell, W. C., Taylor, M. W., Mehrhof, T. C. and Hirsch, R. R.: J. Nutrition, 32 : 313, 1946.
  - 8) Stearns, G, and Ponseti, I. V.: Unpublished data [(1) の文献より引用]
  - 9) Dupuy and Lee : J. Am. Pharm. Assn., 43 : 61, 1954.
  - 10) Schilling and Strong : J. Am. Chem. Soc., 76 : 2448, 1954.
  - 11) Waldemar Dasler : Science, 120 : 307, 1954.
  - 12) C. I. Levene M. D.: J. Exp. Med., 113 : 795, 1961.
  - 13) 村田彰 : 結核, 40 : 3, 92, 1965.
  - 14) 村田彰 : 福岡医学雑誌, 48 : 2192, 1957.
  - 15) Kuchinskas, E. J. and Du Vigneaud, V.: Arch. Biochem. and Biophysis, 66 : 1, 1957.
  - 16) Du Vigneaud, V., Kuchinskas, E. J. and Horvath, A.: Arch. Biochem. and Biophysis, 69 : 130, 1957.
  - 17) Boone, I. U., Strang, V. G., and Rogers, B. S.: Am. Rev. Tuberc., 76 : 568, 1957.