

小瀬洋喜： 抗菌性物質としてのキノン系化合物に関する研究*

Yōki Ose : Studies on Quinones as Antibacterial Compounds.

第1章 序 論

キノン系化合物が抗菌力を持つことは古くから知られていたが、^{1)~5)} ペニシリン発見以来かびの代謝産物が抗菌作用を示すことが注目される様になると共に、代謝産物として知られていたキノン系化合物は再びこうした意味の物質として注目される様になつて来た。

自然界におけるキノン系化合物の分布は極めて広汎で、高等植物、茸類、微生物等から動物にまで至つている。高等植物からは 2, 6-dimethoxybenzoquinone (*Adonis amurensis* REGEL et. RADD), embelin (*Embelia ribes* RURM.), perezon (*Perezia turbinata* HEX. の根), thymoquinone (*Monarda fistulosa* LINN.; *Thuya articulata* DESF.), junglone (*Junglans Siboláiana* MAXIM. の殻果), plumbagin (*Plumbaginaceae* の植物) が知られている。茸類からは Polyporic acid (*Polyporus nidulans* PERS.), atromentin (*Paxillus atromentosus*. BATSCH), leucomelon (*Polyporus leucomelas* FRIFS)が見出されており、微生物からは fumigatin (*Aspergillus fumigatus* FRESENIUS), muscarfin (*Amanita muscaria*), spinulosin (*Penicillium spinulosum*), phoenicin (*P. phoenicium*, *P. rubrum* GRASBERGER), oosporein (*Oosporae odorans*), javanicin (*Fusarium javanicum*), oxyjavanicin (*F. javanicum*), phthiocol (*Mycobact. tuberculosis var. hominis*), flavoglaucin (一名 auroglaucin) (*Asp. glaucus*) が取出された。また動物界からは海胆卵巣から得られた echinochrome A があり、その他動植物界に広汎に分布するビタミン K 同族体なども知られている。

* 修士論文

- 1) Blyth, Goodban: The Analyst 1907 May.
- 2) Tholhimer, Palmer: J. Infect. Disease 9, 172 (1911)
- 3) Morgan, Cooper: 8th Internat. Congr. Applied Chem., 19, 243 (1912)
- 4) Cooper, Morgan: Biochem. J., 15, 587 (1922); J. Soc. Chem. Ind., 43 342 T; C., 1925, I, 1215.
- 5) Cooper, Haines: Biochem. J., 22, 317, 318, 319, 222 (1929)
- 6) Kiese: Klin. Wochenschrift 22, Jahrgang Nr. 32/33 (1943)
- 7) D. L. Schoene, H. D. Tate, T. W. Brasfield: Agr. Chemical., 4, (No. 11) 24, 73 (1949); C. A., 44, 4185 (1950)
- 8) G. L. McNew, H. P. Burchfield: Contribs Boyce Thompson Inst., 16, 357 (1951); C. A., 46, 11543 (1952)
- 9) 林: 薬学 4, 60 (1950)
- 10) "Fortshritte" 154~241
- 11) Fourneau: Comptes Rendus 6 Conf. Internat. Chimie Bucarest 72, 211 (1925)
- 12) Hilpert: Biochem. Ztschr., 166, 71 (1925)
- 13) 藤川 他: 薬誌, 73, 20 (1953) 72, 1047 (1952)
- 14) W. P. T. Horst: U. S. P. 2,302,384
- 15) A. E. Oxford: J. C. S., 1942, 577.
- 16) S. Wiedling: Acta Path. Microbiol. scand., 22, 379 (1945); C. A., 40, 3794 (1946)
- 17) G. B. Marini-Bettolo, E. D. Pianto: Pontificia Acad. Sci. Acta Commentationes (Rome) 10, 87 (1946); C. A., 41, 1728 (1947)
- 18) 遠藤: 抗酸病菌研, 7, 79 (1951), 8, 16, 40 (1952); 斎藤: ibid., 2, 42 (1947); 佐藤: ibid., 3, 9 (1948)
- 19) Baker: J., 1941, 655
- 20) G. B. Marini-Bettolo, E. D. Pianto: Pontificia Acad. Sci. Acta Commentationes (Rome) 11, 33 (1947); C. A., 42, 3022 (1948)

キノン化合物の抗菌性に関する研究はこれらの天然物質のみならず合成物質についても広汎に行われ、二、三の綜説も発表されている。^{6)~10)} 抗菌力試験に供されたキノンはベンゾキノ^{4), 5), 9), 11)~32)}ン、ナフトキノ^{4), 5), 9), 13), 17)~25), 27), 32)~55)}ンの置換誘導体及び機能誘導体を主体としアントラキノ^{9), 40), 48)}ン誘導体、フェナントレンキノ^{13), 17), 20), 48), 49), 57), 55)}ン誘導体にも及んでその数は約800種に上つている。この内 Fieser³³⁾ の2-ヒドロキシ-1.4-ナフトキノ³⁷⁾ン類約300種、Schnitzer⁹⁾ の2-ヒドロキシ-1.4-ナフトキノ³⁰⁾ン類160種、宮木等及び池田²⁶⁾ のナフトキノ³⁰⁾ン類約100種、林²⁶⁾ のベンゾキノ⁵⁵⁾ンを主体とする約100種、H. O. Huisman³⁰⁾ のベンゾキノ²⁶⁾ン類約40種、G. Tappi, P. V. Forni²⁶⁾ の*o*-ベンゾキノ⁵⁵⁾ン類約30種がその大部分を占めており 他は化合物と被検菌の組合せの異なるものや被検化合物の数が少ないものが大半である。対称とされた微生物は Fieser のマラリア原虫 *Plasmodium*、Schnitzer のビールスを除けば 他は *St. aureus*, *E. coli* 及び *B. tuberculosis* を主体とする細菌類及び *Trichophyton* を主体とする黴類である。この広汎な抗菌試験によつて強力な抗菌作用を有する化合物数種が見出されたが実用に供されたものは殆んどなく、僅かに 2-メチル-ナフトキノ³⁰⁾ンが消毒殺菌剤として近時市販されたにすぎない。これは主に副作用が強いのであるが、新しいキノン系化合物の合成とその抗菌力試験は近年尙多く行われておりこの方面の研究は続けられている。

一方、各種抗菌性物質の作用機序に関する研究と相俟つてキノン系化合物の抗菌作用の機序に関しても研究が^{9), 17), 20), 57)~69)}進められているが、^{70)~76)}まだ解明を見るに至っていない。

筆者は約100種に上るキノン系化合物について抗菌力試験を行い有用な抗菌作用を有する化合物の発見を試みると共に化学構造と抗菌作用との連関性についての考察を行い、また抗菌性作用の機序を知るための二、三の実験をなし、更にキノン系化合物を実用に供する方向についての考察を試みた。

本論文の一部は別にその詳細を報告した^{70)~76)}ので重複を避けるために当該部分の記述を簡略にした、その部分の詳細は別報を参照されたい。

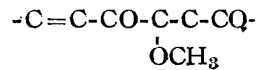
- 21) E. C. Ladd, M. P. Harvey: U. S. P., 2,430,722
- 22) K. A. Oster, M. J. Golden: J. Am. Pharm. Assoc., 37, 429 (1948)
- 23) O. Hoffmann-Ostenhof et. al.: monathsh 78, 277 (1948); C. A., 43, 8413 (1949)
- 24) G. Jacini: chimica e industria (Milan) 27, 199 (1945); C. A., 43, 2668 (1949)
- 25) M. Odier: Schweiz. Z. Path. u. Bakt., 12, 380 (1949); C. A., 44, 4185 (1950)
- 26) G. Tappi, P. V. Forni: Farm. sci. e. tec. (Pavia) 5, 241 (1950); C. A., 44, 9104 (1950) |
- 27) G. D. Vecchio et. al.: Boll. soc. ital. biol. sper., 21, 1, 4 (1946); 22, 240, 242 (1946); 24, 190, 191, 192, 1167, 1169, 1170, 1171, 1174, 1286, 1289 (1948); C. A., 41, 787, 7282 (1946), 42, 7825 (1948), 44, 2071 (1950); Jgiene e. sanita pubbl., 6, 301, 305 (1950); C. A., 45, 9124 (1951)
- 28) G. Tappi, P. V. Forni: Ann. Chim. applicata 38, 602 (1948); chimica e. industria (Milan) 33, 135 (1951); C. A., 45, 9804 (1951)
- 29) 林: 結核研, 4, 111 (1946); 田中: ibid., 7, (下) 37 (1949)
- 30) H. O. Huisman: Rec. trav. chim., 69, 1133 (1950); C. A., 45, 4219 (1951)
- 31) L. R. Tehen: Science 114, 663 (1951)
- 32) L. Nassi: Boll. soc. ital. biol. sper., 21, 139 (1946); C. A., 40, 7277 (1946)
- 33) L. F. Fieser et. al.: J. A. C. S., 70, 3151, 3156 (1948)
- 34) Little, Sprostm. Foot.: J. Biol. Chem., 194, 355 (1948)
- 35) 北野: 十全医, 53, 102 (1951)
- 36) 池田: 腐敗研, 4, 45 (1951); 真鍋: ibid., 4, 20 (1951)
- 37) 宮木 他: 薬誌, 71, 643 (1951); 73, 961 (1953); 74, 655 (1954); 池田: 薬誌, 75, 645, 649 (1955)
- 38) 富安, 豊水, 野中, 塚本: 醸酵工学, 29, 187
- 39) W. D. Armstrong, W. W. Spink, J. Kahnke: Proc. soc. Exptl. Biol. Med., 53, 230 (1942); C. A., 37, 5754 (1943)

第2章 化学構造と抗菌作用との関係

§. 1. 抗菌作用に有効な化学構造 (その1)

第一章に述べた広汎な抗菌力試験の結果から化学構造と抗菌作用との関係についての知見が幾つか報告されている。

たとえば Oxford⁷⁷⁾ は抗菌作用をもっているものの構造からみて抗菌作用を有するためには分子中に



なる構造をもつことが必要であると言っている。しかし Armstrong, Krantson,⁷⁸⁾ Page, Robinson⁷⁹⁾ は 2-メチルナフトキノン類に抗菌力が強く認められることから $-OCH_3$ は抗菌作用に必須の因子ではないと Oxford の説を否定している。⁹⁾ 林 は $-OCH_3$ がグラム陽性菌に対しては抗菌力を示すのに好影響を与えるがケよりもニケ、然もそのニケは互にバラの位置にあるよりもメタの位置にある方が良いことを認め、 $-OCH_3$ 以上のアルコキシ基では影響が小さくなると言っている。Geiger⁸⁰⁾ はベンゾキノンのデメチル、トリメチル誘導体が強い抗菌力を示すのに 2, 3, 5, 6, 位の水素が全部他の基で置換されていると抗菌性を示さないこと、2-methyl-8-oxy-naphthoquinone は強い抗菌性を示すのにその異性体である phthiocol (2-methyl-3-oxy-naphthoquinone) はずつと弱いことからキノン系化合物がグラム陰性菌に対して抗菌性を持つためにはカルボニル基のオルト位が空いていることが必要であると考えたと述べ、⁸¹⁾ 更に $-CH=C-CO-$ が抗菌性原子団であると述べている。³⁷⁾ 宮本等はヒドロキノンのものは抗菌力が低減することから quinoid 構造の存在が必須でありその反応性が抗菌機作の核心になることを示すのであろうと言っている。⁹⁾ 林も浅野三千三博士の言としてアントラキノンの場合より弱いからであると述べ G. B. Marini-Bettelo, E. D. Pianto¹⁷⁾ は各種抗菌剤の構造からもキノイド構造の必要を説いている。Fieser 等³³⁾ はその膨大な抗マラリア剤としてのナフ

40) L. Donatelli, R. Davoli: *Boll. soc. ital. biol. sper.*, **21**, 134 (1946), **22**, 852 (1946); *C. A.*, **40**, 7282 (1946), **41**, 3168 (1947)

41) Fieser, H. Rhode: *Arch. f. exp. Path. u. Pharmk.*, **100**, 107

42) C. Marnay: *Bull. soc. chim. biol.*, **33**, 174 (1951); *C. A.*, **45**, 9592 (1951)

43) 上田, 伊藤, 豊島: *薬誌*, **72**, 1360 (1952)

44) W. Corsier: *Phytopathology* **36**, 92 (1946); *C. A.*, **40**, 4163 (1946)

45) W. D. McElroy: *J. Cellmlar Comp. Physiol.*, **30**, 359 (1947); *C. A.*, **42**, 3792 (1948)

46) Molho, L. Lacroix: *Bull. soc. Chim. biol.*, **31**, 1341, 1357 (1949); *C. A.*, **44**, 5535 (1950)

47) W. Alcalay: *Schweiz. Z. Pathol. u. Bacteriol.*, **10**, 229, 501 (1947); *C. A.*, **42**, 1627, 5562 (1948)

48) E. Schraufstatter: *Z. Naturforsch* **56**, 190 (1950); *C. A.*, **44**, 9000 (1950)

49) H. McIlwain: *Biochem. J.*, **37**, 265 (1943)

50) B. L. Fredländer: *Am. Rev. Tuberc.*, **49**, 543 (1944); *C. A.*, **38**, 5246 (1944)

51) A. Novelli: *Rec. soc. argentina biol.*, **20**, 393 (1944); *C. A.*, **39**, 2623 (1945)

52) Andree Vinet: *Compt. rend. soc. biol.*, **139**, 155 (1945); *C. A.*, **40**, 3154 (1946)

53) A. D. Marco, G. Biffi, V. Zavazlio: *Sperimenatale* **100**, 481 (1951); *C. A.*, **45**, 4776 (1951)

54) 金子: *薬誌*, **68**, 183 (1948)

55) R. J. Schnitzer, M. Back, N. Steiger: *Biol. Soc. Expetle. Biol. Med.*, **77**, 176 (1951)

56) 坂東: 昭22. 日本薬学会学術大会講演.

57) D. H. Marrian, E. Friedmann, J. L. Ward: *Biochem. J.*, **54**, 65 (1953)

58) 柳田: *酵素化学の進歩* **1**, 285 (1949); *ペニシリン*, **2**, 195 (1948)

59) Würster: *C.*, **I**, 392 (1889) 60) Raciborski: *C.*, **I**, 1595 (1907)

61) Fischer, Schrader: *B.*, **43**, 525 (1910) 62) Cooper: *Biochem. J.*, **7**, 186 (1912); **22**, 317 (1928)

63) Collwel: *Science* **101**, 592 (1945); *J. Bacteriol.*, **51**, 659 (1946)

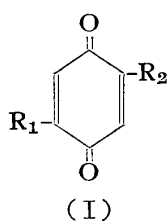
64) Geiger: *Arch. Biochem.*, **11**, 23 (1946)

トキノン類の研究からキノイド水酸基の必要を認めている。

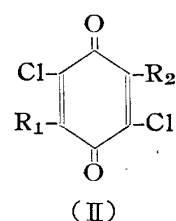
基本構造に関する以上の考察の他にも個々の置換基の影響も述べられている（後述）が、筆者は更にこれらの関係を明確にするためにアリルベンゾキノン類、キノンチオエーテル類、ベンゾキノン機能誘導体を中心にして抗菌力を試験し、その化学構造と抗菌力との関係についての考察を行った。

70)
§. 2. アリルベンゾキノン類の抗菌性

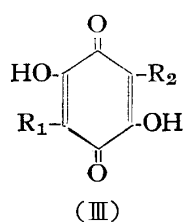
§ 1 に述べた如くベンゾキノン類の抗菌性についての知見は極めて多いが、アリルベンゾキノン類については従来その報告を見ないので約 40 種について抗菌力試験を行った。試験に供したのは下記の化合物である。



No.	R ₁	R ₂
1	H	-H
2	H	-C ₆ H ₅
3	H	-C ₆ H ₄ •CH ₃
4	H	-C ₆ H ₄ •OCH ₃
5	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅
6	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ •CH ₃
7	-C ₆ H ₄ •CH ₃	-C ₆ H ₄ •CH ₃
8	-C ₆ H ₄ •CH ₃	-C ₆ H ₄ •OCH ₃
9	-C ₆ H ₄ •OCH ₃	-C ₆ H ₄ •OCH ₃
10	-C ₆ H ₄ •OAc	-C ₆ H ₄ •OAc

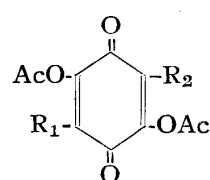


No.	R ₁	R ₂
11	H	C ₆ H ₅
12	H	C ₆ H ₄ •CH ₃
13	H	C ₆ H ₄ •OCH ₃
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •CH ₃
16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •OCH ₃
17	C ₆ H ₄ •CH ₃	C ₆ H ₄ •CH ₃
18	C ₆ H ₄ •CH ₃	C ₆ H ₄ •OCH ₃
19	C ₆ H ₄ •OCH ₃	C ₆ H ₄ •OCH ₃
20	C ₆ H ₄ •OCH ₃	C ₆ H ₃ •(OCH ₃) ₂ (3, 4)



No.	R ₁	R ₂
21	H	H
22	H	C ₆ H ₄ •CH ₃
23	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
24	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •CH ₃
25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •OCH ₃
26	C ₆ H ₄ •CH ₃	C ₆ H ₄ •CH ₃
27	C ₆ H ₄ •CH ₃	C ₆ H ₄ •OCH ₃
28	C ₆ H ₄ •OCH ₃	C ₆ H ₃ •(OCH ₃) ₂ (3, 4)
29	C ₆ H ₄ •OH	C ₆ H ₄ •OH
30	C ₆ H ₄ •OH	C ₆ H ₃ •(OH) ₂ (3, 4)

(全部 *p*-体)



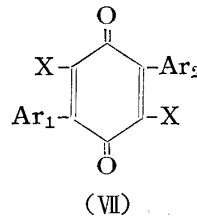
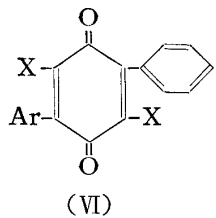
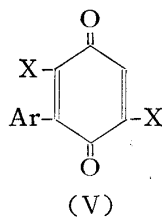
No.	R ₁	R ₂
31	H	C ₆ H ₅
32	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
33	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •CH ₃
34	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •OCH ₃
35	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ •CH ₃
36	C ₆ H ₄ •CH ₃	C ₆ H ₄ •CH ₃
37	C ₆ H ₄ •CH ₃	C ₆ H ₄ •OCH ₃
38	C ₆ H ₄ •OCH ₃	C ₆ H ₃ •(OAc) ₂ (3, 4)
39	"	"

(synthetic)

被検菌としては *E. coli communis*, *Sh. flexneriae* 2a, *Sh. dysenteriae* 1, *Sal. typhi*, *St. aureus* の五株を用いた。

これらの菌に対するアリルキノン類の抗菌力は微弱であつた。即ち *St. aureus* に対しては何れも弱い抗菌力を示したが、他の4株のグラム陰性菌に対してはその抗菌力は極めて微弱で特に *E. coli communis* に対して有効なものは皆無であつた。1:50,000以上の効力を有したものは No. 11 の *St. aureus* に対する効果のみであつた。⁷⁰⁾ (詳細は別報 参照)

アリルキノン類においては化学構造とその抗菌力との間に次の関係が存在する事を認めた。即ちベンゾキノンの2,5位アリル置換体 (I) ではその置換基 R_1, R_2 について $(R_1=H, R_2=Aryl) > (R_1=Phenyl, R_2=Aryl) > (R_1=Aryl, R_2=Aryl)$ なる抗菌力の大小関係が見られ、同様に2,5-ジクロールベンゾキノンの3,6位アリル置換体 (II) では $(R_1=H, R_2=Aryl) > (R_1=Phenyl, R_2=Aryl) > (R_1=Aryl, R_2=Aryl)$ 、2,5-ジヒドロオキシベンゾキノンの3,6位アリル置換体 (III) では $(R_1=H, R_2=Aryl) > (R_1=Phenyl, R_2=Aryl) \approx (R_1=Aryl, R_2=Aryl)$ 、2,5-ジアセトオキシベンゾキノンの3,6位アリル置換体 (IV) では $(R_1=H, R_2=Aryl) > (R_1=Phenyl, R_2=Aryl) \approx (R_1=Aryl, R_2=Aryl)$ なる関係を認めることが出来た。またこれらを



アリルキノン類の OH, H, Cl, OAc 置換体として見る時には2-アリルベンゾキノンの置換基 X の間で $OH > H \approx Cl > OAc$ なる関係が見られ、2-

アリル-5-フェニルベンゾキノンの (VI) では $OH > H \approx Cl > OAc$ 、2-アリル-5-アリルベンゾキノンの (VII) では $OH > H > Cl > OAc$ なる関係が認められ、更にこれらの基本構造のもの間では溶解度の大小と同じく抗菌力でも (V) > (VI) > (VII) の順位を認めることが出来た。

アルキル基の効果については ⁷⁷⁾ Oxford はトルキノン類でメチル基の導入が抗菌力を増大する事を認め、⁹⁾ 林も同様効果を認めている。然しながら ⁷⁷⁾ Oxford がメチル基を他のアルキル基で置換しても影響はないといっているのに反して ⁹⁾ 林は C 数の増加は抗菌力を低下させると報告している。³³⁾ Fieser は2-ヒドロオキシ-1,4-ナフトキノンの3位置換体についての考察からアルキル側鎖の C 数は9を頂点とする効力を持ち、脂環をもつときは C_{10} 又は C_{11} 、芳香環をもつときは C_{12} 又は C_{13} にその効力の頂点があると述べている。

65) Potter: *Cancer Reserch* 2, 688 (1942)

66) A. D. Marco: *Sperimentale* 100, 285 (1851); *C. A.*, 45, 3028 (1951)

67) 藤田, 児玉: *北里実験医学* 12, 160 (1935); 児玉: *ibid.*, 13, 209 (1936)

68) J. E. Page, J. G. Waller: *Nature* 157, 830 (1946)

69) O. Hoffmann, Ostenhof: *Science* 105, 549 (1947)

70) キノン系化合物の抗菌性作用機序に関する研究 (第一報), 赤木, 広瀬, 渡辺, 小瀬: *本誌*, 4, 35 (1954)

71) (第二報), 赤木, 広瀬, 小瀬, 天野: *ibid.*, 41,

72) (第三報), 広瀬, 北村, 小瀬: 昭和30年第8回日本薬学大会発表; 薬学雑誌投稿の予定

73) (第四報), 広瀬, 北村, 小瀬: 昭和30年第8回日本薬学大会発表; 本誌次号投稿の予定

74) (第五報), 広瀬, 北村, 小瀬: *本誌* 5, 24 (1955)

75) 有機化合物の生化学的還元 (第一報), 広瀬, 小瀬, 北村, 山中: *ibid.*, 26

76) (第二報), 宮道, 小瀬, 大竹: 昭和30年第1回東海公衆衛生学会講演; 薬学雑誌投稿の予定

77) Oxford: *Chem. a. Ind.*, 61, 189 (1942)

78) Armstrong, Krantson: *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 52, 307 (1943)

79) Page, Robinson: *Brit. J. Exp. Path.*, 24, 89 (1943); *Biochem. J.*, 37, Proc. V (1943)

80) W. B. Geiger: *Selec. from Archives of Biochem.*, Vol. II Sept. (1946)

81) Geiger, Conn: *J. A. C. S.*, 67, 112 (1945)

アリルベンゾキノン類の抗菌試験の結果から考察するにアリル基の導入はアルキル基と同様にその抗菌力を増大させるが、アルキル基とは違って多アリル基の導入は効果を減少した。

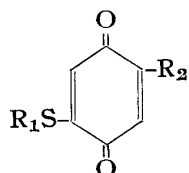
水酸基についてはトルキノン類では減少効果をもち、またベンゾキノンでは余り影響がなく、ナフトキノンではマラリアには 2 位に必須とされているがアリルベンゾキノン類では微弱乍ら増強効果があり、しかも他のハロゲン、アセトキシ置換よりは有効であった。

ハロゲン置換はベンゾキノン類、*o*-benzoquinone-furoxane に於て無効或いは低減効果が報告される一方ナフトキノン類では有効性も報告されたがこの場合は無効であった。

§. 3. キノンチオエーテル類の抗菌性

後に述べる様にキノンの抗菌作用は生化学反応に重要な役割を演ずる -SH 化合物がキノンと結合するからであるとの説が広汎に行われている。D. H. Marrian はキノンに抗菌力があつても -SH 基を附着させるとその活性が破壊されると述べている一方林は -SC₂H₅ をベンゾキノン、トルキノンに導入してこれがグラム陽性菌に対して著明な効果を与えるだけでなく陰性菌に対しても作用を発現する事を報告している。然し乍ら林が試験に用いた化合物は僅かに二種類にすぎない。そこで筆者は 30 種に上るベンゾキノンチオエーテル類について更に広汎な抗菌力試験を行つた。また宮木等、池田も 1,4-ナフトキノンの 2,3-位置置換体の抗菌力試験の中でチオエーテル類の効力を試験し矢張りその有効性を認め池田、真鍋及び、W. Crosier もアリルチオ-1,4-ナフトキノンの有効性を報告している。筆者は 1,4-ナフトキノンのみでなく 1,2-ナフトキノンのチオエーテル類についてもその抗菌力を試験した。

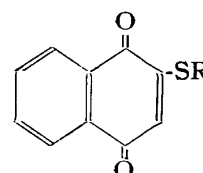
試験に供した化合物は下記のものである。



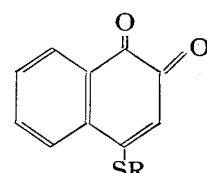
(VIII)

No.	R ₁	R ₂
40	CH ₃	H
41	C ₂ H ₅	H
42	"	S·C ₂ H ₅
43	"	S·C ₁₂ H ₂₅
44	"	S·C ₆ H ₅
45	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅
46	"	C ₆ H ₄ ·CH ₃
47	"	C ₆ H ₄ ·OCH ₃
48	"	S·C ₄ H ₉
49	"	S·C ₁₂ H ₂₅
50	"	S·CH ₂ ·C ₆ H ₅
51	"	S·C ₆ H ₅
52	"	S·C ₆ H ₄ ·CH ₃
53	C ₁₂ H ₂₅	C ₆ H ₅
54	"	C ₆ H ₄ ·CH ₃

No.	R ₁	R ₂
55	C ₁₂ H ₂₅	C ₆ H ₄ ·OCH ₃
56	"	S·C ₁₂ H ₂₅
57	"	S·C ₆ H ₅
58	"	S·C ₆ H ₄ ·CH ₃
59	CH ₂ ·C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
60	"	C ₆ H ₄ ·CH ₃
61	"	C ₆ H ₄ ·OCH ₃
62	"	S·CH ₂ ·C ₆ H ₅
63	"	S·C ₆ H ₄ ·CH ₃
64	CH ₂ ·COOH	CH ₂ ·COOH
65	C ₆ H ₅	S·CH ₂ ·C ₆ H ₅
66	"	S·C ₆ H ₄ ·CH ₃
67	C ₆ H ₄ ·CH ₃	C ₆ H ₄ ·CH ₃
68	"	C ₆ H ₄ ·OCH ₃
69	"	S·C ₆ H ₄ ·CH ₃



(IX)



(X)

No.	R	No.	R
70	C ₂ H ₅	75	CH ₂ ·C ₆ H ₅
71	C ₄ H ₉	76	C ₆ H ₄ ·CH ₃
72	C ₁₂ H ₂₅		
73	CH ₂ ·C ₆ H ₅		
74	C ₆ H ₄ ·CH ₃		

被検菌はアリルベンゾキノン類に用いたものと同株である。

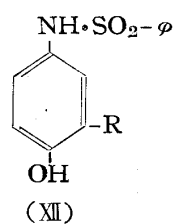
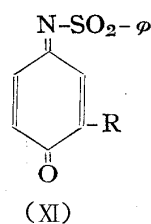
キノンチオエーテル類には有効なものが多く *St. aureus* に対して 1:50,000 以上に有効な化合物として No. 41, 42, 43, 44, 50, 56, 62, 63, 65 の多数を認めると共にグラム陰性菌に対しても之等の多くが有効であることを知った。然し乍ら *E. coli. communis* に対して有効なものはこの群の化合物中にも一つも認められなかつた。⁷²⁾ (詳細は別報 参照)

従来試験されたベンゾキノンチオエーテル類の数はきわめて少なく、また本試験の成績のみからでは置換基間の関係は必ずしも明確に示し得ないが $-\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$ など低級アルキルチオエーテル基が有効基と考えられるのに対して $-\text{SC}_4\text{H}_9$, $-\text{S}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_3$ は減弱的に働く様である。5位の置換基がアリル基であるものは何れも作用が微弱であり、アリルベンゾキノン類の場合のアリル基の効果と対照してアリル基の無効性が考えられる。1,4-ナフトキノン類では宮木等³⁷⁾ と同じく *St. aureus* への有効性を認めたが 1,2-ナフトキノン類では S を含まぬものについて Cooper⁴⁾ が報告した α 型よりも β 型の方が強力であるとの結果とは逆に無効であつた。

§. 4. キノン機能誘導体の抗菌性⁷⁴⁾

キノンの機能誘導体の抗菌力についての報告は少くない。^{9), 13), 14), 17), 29), 48)} 然し乍ら試験に供された化合物の数は少く⁹⁾ 林を除いては殆んどがそれぞれ一、二の化合物を扱っているにすぎない。しかもその数少ない化合物の中から数種の高度の抗菌力をもつものが見出されている。^{9), 13), 29)} 従来試験された機能誘導体はオキシムを中心としセミカルバゾン、チオセミカルバゾン、アミノグアニドン類であつた。A. Novelli 等⁵¹⁾ は β -ヒドロキシナフトキノンのスルフォンアミド誘導体 $\text{C}_{10}\text{H}_4\cdot\text{O}\cdot\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHR}$ の *Pneumococcus type 1* に対する抗菌力を試験したが効果を認めず、これが徐々に水解されて生ずるスルフォンアミドが本来の効果を発揮することを認めている。筆者は *p*-ベンゾキノンのスルフォンアミド機能誘導体 (XI) 及びその還元体である *p*-アミノフェノールのスルフォンアミド誘導体 (XII) について抗菌試験を行つた。

試験に供したのは下記化合物である。



No.	R.	φ	No.	R.	φ
77	H	C ₆ H ₅	84	H	C ₆ H ₅
78	"	C ₆ H ₄ ·CH ₃ (2)	85	"	C ₆ H ₄ ·CH ₃ (2)
79	"	C ₆ H ₄ ·Cl (2)	86	"	C ₆ H ₄ ·Cl (2)
80	"	C ₆ H ₄ ·NO ₂ (3)	87	"	C ₆ H ₄ ·NO ₂ (3)
81	"	C ₆ H ₃ ·(COCH ₃)·OH (3·4)	88	"	C ₆ H ₃ ·(COCH ₃)·OH (3·4)
82	S·C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	89	S·C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
83	"	C ₆ H ₄ ·Cl (2)	90	S·C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ ·Cl (2)

被検菌には *St. aureus*, *St. albus*, *Sal. typhi*, *Sal. typhi murium*, *Sh. flexneriae 1b*, *E. coli communis*, *E. coli communior*, *Trichophyton gypsioides Asteroid* の 8 株を用いた。

本化合物群には予想に反して有効なものが見出されず *Staphylococcus* に対して有効なものでも 1:50,000 以上のものはなかつた。E. coli 二株に有効なものはこの化合物群中にも一種もなかつた。(詳細は別報⁷⁴⁾ 参照)

アミノフェノール誘導体 (XII) は何れも対応するキノンイミド (XI) に比べて抗菌力は劣りキノイド構造の必要性を示唆していた。No. 82, 83, 89, 90 など 2 位にチオエーテルを導入されたものはキノイド構造の有無に拘らず *Tri. gypsiium Asteroid* に微弱ながら抗菌力を示したが、このことは宮木等³⁷⁾ が 2-メチルメルカプト-1,4-ナフトキノンに極めて強力な *Trichophyton* の発育阻止力を見出している事と思い併せて興味あることである。

§. 5. 抗菌作用に有効な化学構造 (その 2)

筆者の行つた試験結果から抗菌作用に有効な化学構造についての考察を述べる。

Oxford⁷⁷⁾ の述べた $-OCH_3$ を必須とする説については Armstrong, Krantson, Page, Robinson 等⁷⁸⁾ の言う如くその存在が必須とは考えられない。これは Oxford の発表 (1942 年) 以降に行われた多くの研究から明らかかなことで $-OCH_3$ は必須原子団ではなく有効原子団であろうとは考えられる。O を S に置換した $-SCH_3$ 及び $-SC_2H_5$ も同様に有効原子団であると考えられる。この事は筆者の成績からのみでなく、林、宮木等⁹⁾ の報告によつても支持されるものである。

Geiger はグラム陰性菌に対してキノンが有効であるためにはカルボニル基のオルト位が空いている事が必要⁸⁰⁾ で、 $-CH=C-CO-$ が抗菌性原子団であるとしている。筆者のアリルベンゾキノン類についての成績でも 2, 3, 5, 6-位が全部置換されたものの効力は著しく低く、2-位の空いたものはやや高かつた。2, 3, 5, 6-位置換体のグラム陰性菌に対する効力が低いことは林⁹⁾ の場合も同様であるが、黴、マラリア原虫²¹⁾ に対しては強力な阻止作用を示すものが知られている。抗菌性原子団としては必ずしも $-CH=C-CO-$ でなくても G. B. Marini-Bettelo, E. D. Pianto¹⁷⁾ が述べ林、宮木等⁹⁾ も支持した如くキノイド構造を取ればよいと考えられる。このことはキノン機能誘導体がアミノフェノール型では無効であるのにキノンイミド型が有効なことから支持される。

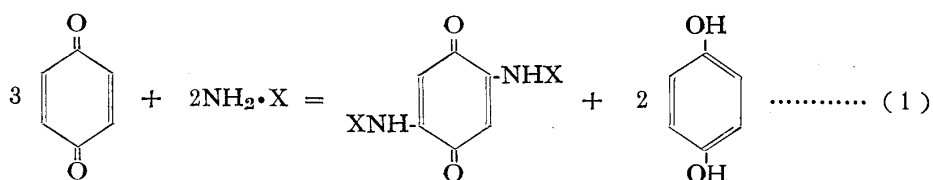
キノン系化合物においては抗菌性原子団として必須と考えられるものはキノイド構造のみであり、各種置換基、機能団は有効基、無効基として作用するものと思われる。そしてこれらの置換基、機能団はグラム陽性菌、陰性菌、黴類、原虫に対して必ずしも同一態度を示すものではないことは明らかに知られる。このことはキノン系化合物を新たに合成する際の原子団組合せ上考慮しなければならないことを示している。

第 3 章 抗菌作用の機序

§. 1. 抗菌作用の機序についての理論

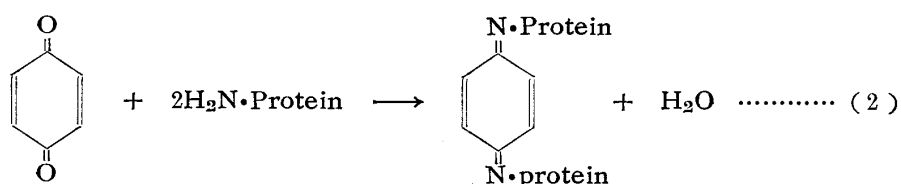
諸種の抗菌性物質の作用機序については多くの研究があるが柳田等⁵⁸⁾ は 80 数種の薬物についてその薬物の細菌の発育阻害様式に従つて三種の発育阻害型式に分類し (I 型: 誘導期延長型, II 型: 対数期抑制型, III 型: 複合型) 類似化学構造を有する薬物は同一菌種に対して同一型式で作用し、同一薬物は異種の細菌に対しても同一型式で作用することを述べている。そしてキノンは I 型の L 亜型 (溶菌亜型: 誘導期の延長が溶菌作用によるもの) に属するものとし、この I-L 型の誘導期延長は菌体の或物質なり或種の栄養物なりとキノンが結合して菌体の溶菌が起り、然も一旦それらと結合するとキノンの毒性が喪失するためであるとしている。この理論はキノンに関しては必ずしも目新しいものとは言えず、後述する様にこの方面の研究の多くは同様の意図によつて進められて来たのであるが、薬物全体の立場からキノンを位置づける上に有効なものと思われる。

即ちキノンが捕捉的阻害反応をするのであろうということは古く Würster⁵⁹⁾, Rocibarski⁶⁰⁾, 児玉⁶⁷⁾等がキノンと蛋白質又はアミノ酸とが何等かの結合をする事を報告しており Fischer, Schrader⁶¹⁾はこの反応が次式に従つて行われると述べている.

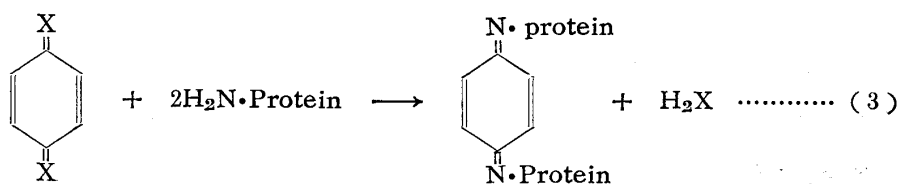


そして G. B. Marini-Bettilo²⁰⁾等 はキノンの静菌作用と、キノンがアミノ酸との間で脱水する能力との間には比例関係があるらしいと述べている. 然し乍ら林⁹⁾はもし上式の如くに抗菌作用が行われるなら反応速度と抗菌作用との間に何等かの関係があるだろうとの予想の下にアミノ酸とキノンとの反応速度を測定したがその間に関係は見出し得なかつた. 更に数種の化合物が 2, 3, 5, 6 位を全部置換しても抗菌力を有することからも (1) 式を否定しているが筆者もアリルベンゾキノン類で同様の事実を認めた.

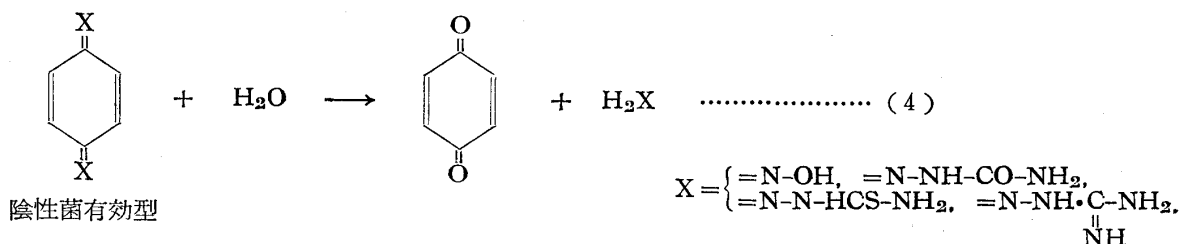
Cooper⁶²⁾も (1) の化学反応と殺菌作用とのつながりを予想しキノンは細菌の生活に必要な二, 三の低級アミノ酸と反応することによつて殺菌作用を呈するものであり (2) 式によつてその反応が起るであろうとしている.



林⁹⁾は 2, 5-ジエチル-3,6-ジヒドロオキシベンゾキノンがヒドロキシルアミンともセミカルバチットとも反応しないことから蛋白質やアミノ酸の -NH₂ と結合する能力のない事を予想し, 更に機能誘導体に殺菌作用が強く認められることから (2) 式を否定した. そして (3) 式を想定した.

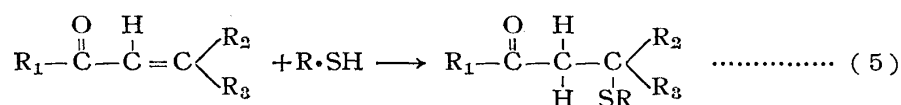


この式を検討するために林⁹⁾はグラム陽性菌と陰性菌に対する抗菌作用の差異及びわずかな構造変化がグラム陰性菌に対しての有効性を表わす原因となることなどをグラム陽性を規定するものがリボ核酸の存在であること, グラム陽性反応は還元状態にある細胞蛋白とリボ核酸 Mg とが結合する時に観察されることなどから更にこの反応を (4) 式の如くに解釈した.

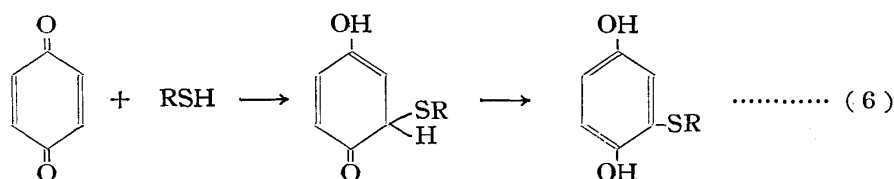


即ち細胞の表面で陰性菌有効型のキノンは加水分解を受けてキノンと H_2X に分解し、この H_2X が細胞蛋白を還元状態にすると共に余分に存在する原化合物の作用によつて殺菌作用をするのであるが陰性菌無効型はこの様な反応の可能性を持たぬと云うのである。そしてグラム染色に用いるヨード類に弱い酸化作用があり、又グラム染色に用いる色素がキノイド構造をしていることからキノン自体がグラム陽性菌と陰性菌に対する染色性に相違を示すのではないかと予想して染色を行つたが失敗した。筆者も追試して成功しなかつた。

以上はキノンが捕捉的阻害反応を示す際の被捕捉因子としてアミノ酸又は蛋白質を想定したものであるが生体酸化還元機構に重要な役割を演じている $-SH$ 化合物を被捕捉因子として考える事は極めて有意義なことである。⁵⁸⁾ 柳田⁵⁸⁾ は発育阻害型式の第 I 型の被捕捉因子は $-SH$ 化合物であるとしてキノンも $-SH$ 化合物と結合するものとしている。⁶⁴⁾ Geiger⁶⁴⁾ は α , β -不飽和ケトン基を有する物質の抗菌性は此の原子団が $-SH$ 化合物と (5)

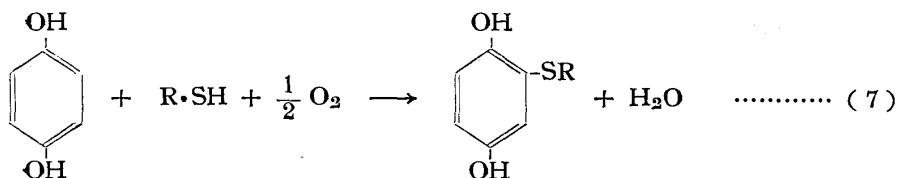


式の様に応答してこれを不活性化するからであるとキノン類も分子内に此の原子団を有する上にキノン類と不飽和ケトン類とは $-SH$ 化合物に対して殆んど同じ様に (6) 式の反応をすること。^{82)~87)} 及び 2, 3, 5, 6 位が置換基で占められていたり他の環を形成したりしていると $-SH$ 化合物と反応しない⁸⁸⁾ ことから (6) 式がその作用機転を示すものであろうとし^{62), 63), 104)} J. E. Page, J. G. Waller⁶⁸⁾ はこれをポーラログラフ的に証明した。又 D. H. Marrian⁵⁷⁾ 等はキノンに抗菌力があつても $-SH$ 基を附着させるとその活性が破壊されると述べた。



然しキノンの核中に $-SH$ 基を置換した化合物にむしろ抗菌力が強大な事は筆者の報告 (第二章 §. 3) した所であり、又同様の報告も少くない。⁶⁹⁾ O. Hoffmann-Ostenhof⁶⁹⁾ は分子に対する附加性を何等持たぬ場合でも強い抗菌力を示す場合があるとして $-SH$ 基の阻害を否定したがこれは (1) 式否定と同様の立場に立つものである。³⁷⁾ 池田³⁷⁾ も同じ見解を述べている。

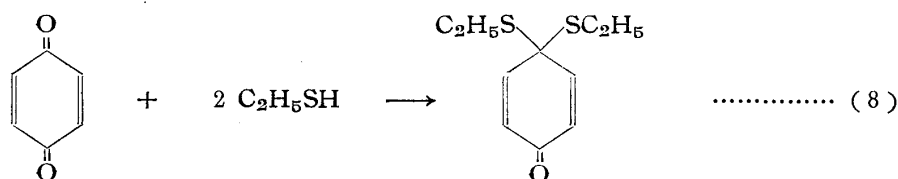
一方 Potter⁶⁵⁾ は (7) 式を想定したが既に第二章 §. 5 で述べた如くキノンの抗菌性にはキノイド構造は必須と考えられ、⁵⁸⁾ 柳田⁵⁸⁾ もその発育阻害型式がキノンとヒドロキノンとは異なることを認めているので例令 (7)



82) Trager, Eggert: J. Pr., (2) 53, 478 (1896)
 83) Posner, Lipski: Ann., 336, 85 (1904)
 84) V. V. Sharvin, A. M. Lukin: J. Russ. Phys. Chem. Soc., 59, 217 (1927); C. A., 22, 1583 (1928)
 85) Récssei: B., 60, 1836 (1927)
 86) J. M. Snell, A. Weissberg: J. A. C. S., 61, 450 (1939)
 87) 赤木, 広瀬: 第 5 回日本薬学大会講演 (昭 27)
 88) Fieser: Ann. Intemat. Med., 15, 648 (1941)

式がヒドロキノンの作用機構を示すものとしてもキノンの機作を示すものと云うことは出来ない。

(8) 式も提出されているが^{82)~87)}化学反応の結果はこれを否定している。



⁹⁾之等に対して林はキノンと -SH 化合物との間の拮抗作用を廻る量的関係を観察し之等の式で示される様な量的関係が認められぬことから -SH 化合物の捕捉反応ではなくスルファミンと PABA との間の様な追出し反応を考えた。

抗菌物質の作用機作を捕捉的反應にのみ求めることは当を得たことではなく⁵⁸⁾柳田も作用機作を分類して酵素要素との結合、基質との結合、構造の攪乱、媒質の攪乱、抑制物質の生成とし、キノンの作用機作にはそのうち最後者を除く四因を含ませている。

実際キノンが細胞内反応の酸化還元電位と何等かの関係があることは考えられることで、³⁷⁾池田はキノンの抗菌力是对應するヒドロキノンは不安定なものに強く、ヒドロキノンは安定なものでは弱いことからキノイドの酸化還元電位が酸化的な機構によつて細菌の発育を阻害する可能性を考える必要があるとしている。R. Davolli, L. Domatelli⁴⁰⁾は酸化還元系群のキノンにのみ抗菌力を認め E. D. Pianto, G. B. Marini-Bettelo⁸⁹⁾は +0.393 ~ -0.140V の間にある酸化還元電位をもつものは抗菌力があることを、J. E. Page, F. A. Robinson^{90), 91)}は +0.16 ~ -0.10V の間の酸化還元電位のもものが *St. aureus* に対して抗菌力をもち +0.03V にその至適電位のある事を述べている。然し *E. coli* にはこの関係を当てはめることは出来なかつた。A. D. Marco⁵³⁾等は 1,4-ナフトキノンの5種についてその静菌作用度は下式で示される各キノンの特性値に關係する事を述べた。

$$E^{250} = E^0 + 0.059 \log (H^+) + 0.029 (\text{酸化型濃度} / \text{還元型濃度})$$

⁹²⁾O. Hoffmann-Ostenhof 等は flatworm に対するキノンの作用からその濃度 c と死亡時間 t との間には $tc^2 = b$ (a, b は恒数) の關係があることを認めこの式は吸収式に等しいことから第一段階では吸収の過程を取るのであらうと報告している。

- 89) E. D. Pianto, G. B. Marini-Bettelo: Atti. acad. lincei. classe sci. fis. mat. nat. [8] 1, 783 (1946); C. A., 41, 2112 (1947)
- 90) J. E. Page, F. A. Robinson: Brit. J. exp. path., 24, 89 (1948); Biochem. J., 37, Proc. V. (1943)
- 91) J. E. Page: J. C. S., 1943, 133.
- 92) O. Hoffmann-Ostenhof, L. Bertalanffy, O. Schreier: Monatsh 79, 61 (1948); C. A., 44, 2159 (1950)
- 93) A. I. Alekseev, K. I. Rusinova: Bull. inst. recherches biol. sta. biol. Univ. Perm., 6, 425 (1929); C. A., 24, 5772 (1930)
- 94) L. Lutz: Compt. rend., 191, 880 (1930); C. A., 25, 1553 (1931)
- 95) I. W. Flanke, F. Lorenz: Ann., 532, 1 (1937)
- 96) A. V. Blagoueshchenskii, J. A. Sorokina: Bull. biol. med. exptl. U. S. S. R., 4, 176 (1937); C. A., 33, 6358 (1939)
- 97) H. Croxatto, H. Gutiérrez: Rev. med. y. alimentación 6, 68 (1943~44); C. A., 38, 5009 (1944)
- 98) O. Hoffmann-Ostenhof, E. Bsach: Experimentia 2, 405 (1946); C. A., 41, 3495 (1947)
- 99) W. M. Grant, V. E. Kinsey: J. Biol. Chem., 165, 485 (1946); C. A., 41, 1720 (1947)
- 100) W. H. Schopfer, E. C. Grob: Helv. chim. Acta 32, 829 (1949)

キノンの酵素に対する作用についての研究も多く、先に述べた様な捕捉的阻害反応によつて酵素系の阻害が起るとの考え方が行われている。ウレアーゼ、カタラーゼ、パバイン等の阻害能力と抗菌力との間に関係は認められ^{98),99),101)}ないが、カルボキシラーゼの阻害と抗菌力との間に密接な関係が知られており、また Pyridine nucleotide-¹⁰⁷⁾quinone reductase なる酵素の構成成分をなすことも報告された。¹¹³⁾

筆者は捕捉的阻害反応を中心とした従来の方向とは別に他の因子についての研究を行つた。

§. 2. 抗菌作用に対する諸種有機化合物の影響^{71),73)}

キノンの抗菌力がその溶解度と密接な関係を持つことはアリルベンゾキノン類で認めた所であるが、林も同様の⁹⁾関係を報告した。林は溶解度をますために $-SO_3H$ 基を導入したが抗菌力をこれによつて増大させることは出来なかつた。既に述べた如くキノンの抗菌性はそのキノイド構造に由来するものとするれば酸化還元電位の影響を⁹⁾考えることは意義のあることである。キノイド構造に附着する置換基は電位に対して大きな影響をもつている。従つて O. Hoffmann-Ostenhof⁹²⁾ 等が flatworm で認めたキノンの吸収が第一段階で行われる現象が細菌菌体にも同様に起るものならば菌体細胞膜を透過し易いもの程抗菌力が高くなる筈であり、置換基の親水性、疎水性も考慮されなければならなくなる。一般に疎水性の強いキノンに表面活性剤を併用した際の細胞膜透過性の増大効果は期待される所である。表面張力と抗菌力との関係は古くから大きな問題であつて各種化合物自身及び表面活性剤添加の際の表面張力の減少が抗菌力に及ぼす影響について数多くの研究がなされて来たが^{114) 115)} Alexander はフェノールによる *E. coli* の殺菌時間に対する表面活性剤の研究から殺菌時間と添加した表面活性剤 (ジヘキシルスルフォコハク酸ソーダ) の量による表面張力の低下との間には一定の関係がありミセル形成臨界濃度では殺菌力が極大になる事を報じ、この現象は菌体表面が活性剤によつて親水性になるために菌体に対するフェノールの¹¹⁶⁾吸収が促進されるからであること又臨界濃度以上ではフェノールがミセルに包み込まれてその殺菌力を発揮出来なくなるためであるとしている。

キノン化合物との協力作用については¹¹⁷⁾ Youmans が4種のナフトキノンと0.05%の Tween 80 の結核菌に対する作用を調べて3種のキノンに増強効果を認めた他は知見がない。筆者は非イオン性表面活性剤であるエマ

- 101) O. Hoffmann-Ostenhof, W. H. Lee: *Monatsh* **76**, 180, 319 (1946); O. Hoffmann-Ostenhof, E. Biach: *ibid.*, **78**, 273 (1948); C. A., **41**, 5172, 6923 (1947), **43**, 8413 (1949)
- 102) R. G. Owens: *Centribs Boyce Thompson Inst.*, **17**, 273 (1953); C. A., **48**, 7243 (1954)
- 103) O. Eicher, et. al.: *Arch. exptle. Path. Pharmak.*, **206**, 83 (1949); C. A., **43**, 6253 (1949)
- 104) R. Kuhn, H. Beinert: *Ber.*, **80**, 101 (1947)
- 105) O. Meyerhof, L. O. Randatt: *Arch. Biochem.*, **17**, 171 (1948); C. A., **42**, 7799 (1948)
- 106) 上原, 村松, 蒔田: 酵素化学シンポジウム **9**, 69 (1954)
- 107) M. W. Foote: J. E. Little, J. J. Sproston; *J. Biol. Chem.*, **181**, 481 (1949)
- 108) A. Herz: *Biochem. Z.*, **325**, 83 (1954)
- 109) S. Rosemann, A. Dorfmann: *J. Biol. Chem.*, **199**, 345 (1952)
- 110) M. Nakamura: *J. Biochem. (Japan)*, **41**, 67 (1954)
- 111) O. Hoffmann-Ostenhof, W. F. Niggemeyer: *Monatsh* **83**, 1175 (1952); C. A., **47**, 4956 (1953)
- 112) 北村: 抗酸病研 **6**, 191 (昭25) 113) W. D. Woolait, A. Nason: *J. Biol. Chem.*, **206**, 255 (1954)
- 114) Larson: *J. Infectious Disease* **25**, 41 (1919); Berzeller: *Biochem. Z.*, **66**, 202 (1924); Traube, Somogyi: *Biochem. Z.*, **120**, 96 (1921); Valko: *Anual. N. Y. Acad.*, **46**, 451 (1946); Hotchkiss: *Anual. N. Y. Acad.*, **46**, 476 (1946); 岡崎, 河口: 第六回日本薬学大会講演 (昭28); 小沢, 榎本: 薬誌, **73**, 754 (昭28); 西郷, 原, 飯盛: 第7回日本薬学大会講演 (昭29)
- 115) Alexander, Tomlinson: *Surface chem. Res. Suppl.*, 317 (1947)
- 116) 美間: 化学の領域 **7**, 693 (1953)
- 117) A. S. Youmans, G. P. Youmans: *J. Bact.*, **56**, 245 (1948)

ルゲン 106, 210, エマゾール 110, 210, 1130 の5種を用い之がベンゾキノン, トルキノン, 2-(*p*-トリルメルカプト)-5-ラウリルメルカプトベンゾキノンに対する抗菌力増強効果を試験した. 被検菌には *St. aureus*, *B. subtilis* の二株を用いた. その結果エマルゲン 106 が最も増強作用強くエマルゲン 210, エマゾール 1130 がこれについだ. エマルゲン 210, エマゾール 110 には増強効果を認めることは出来なかつた. ベンゾキノンは被増強効果が最もすぐれトルキノンはこれについだがメルカプトキノンは弱かつた. (詳細は別報 参照) ⁷¹⁾これは菌膜の H. L. B. とキノンの透過性の関係をも示唆するものと考えられる.

⁵⁸⁾ 柳田 の報告した如くキノンの抗菌作用が溶菌現象に基くものとするれば 菌膜透過後のキノンによつて生ずる溶菌機作の追究が必要となつて来る.

筆者は細胞分裂誘起物質として知られている植物ホルモンとキノンとの協同作用及び抗酸化剤との協同作用を ⁷³⁾試験してみた.

植物ホルモン ^{118)~124)} 及び抗酸化剤 ¹²⁵⁾ の抗菌作用についてはそれぞれ二, 三の報告もあるが筆者は主に腸内細菌に対する抗菌力を試験し, ⁷³⁾ その結果から菌に対する発育阻止効果のない濃度での 2-チオメチル-1,4-ナフトキノンの *Ballerup* 301, *Arizona* 5 に対する抗菌力への影響を見た. この際植物ホルモンとしては 2,4-D, ナフタリン酢酸, ナフトオキシ酢酸, インドール酢酸, エチレンクロールヒドリンを用い, 抗酸化剤としては N. D. G. A, プロピルガレートを用いた. その結果植物ホルモンは何れも増強作用を認めたが抗酸化剤では全く効果を認めることが出来なかつた. (詳細は別報参照) ⁷³⁾キノンの抗菌作用にキノイド構造が必要な事は既に述べた所であるが, 酸化型のキノンに対して抗酸化剤は自体のもつ抗菌力以外には協力作用は行い得ぬものであろう. 植物ホルモンの増強効果については更に検討したい.

§. 3. 脱水素酵素に対するキノンの作用 ¹²⁷⁾

キノンが何等かの酵素系に対して阻害作用を行う事は考究の対称とされる所である. 従来の研究はカタラーゼ, ^{92), 93), 101)}ウレアーゼ, ^{99), 100), 101)} パパイン, ⁹⁸⁾ 酵母のプロテイナーゼ, ⁹⁶⁾ 酵母のカルボキシラーゼ, ¹⁰⁴⁾ ヒアルロニダーゼ ¹⁰⁹⁾ 等が各種のキノンによつて阻害される事を報告すると共にグルコーゼオキシダーゼ, ⁹⁵⁾ *hypertensinase* ⁹⁷⁾ の作用を活性化する事も報告し, ¹¹¹⁾ デスオキシリボスクレアーゼ ¹⁰³⁾ の様にベンゾキノン類によつては活性化されるのにナフトキノン類によつては阻害されるものもあり, ¹⁰³⁾ フッ化フチオコール ¹⁰³⁾ の様に酵母醗酵にも ^{69), 98)~101)} フォスファターゼにも作用を示さぬものもある. 一方ウレアーゼ, カタラーゼ, パパインの阻害能力と抗菌力との間には関係が認められていないし, ¹⁰²⁾ 麦芽アミラーゼの阻害効果と殺菌効果との間には相関性のあるものもないものもあると報告されている. ⁶⁹⁾然し之等の結果はキノンの酵素に対する作用と抗菌力との関係を直ちに否定するものでは決してない. ⁶⁹⁾ *Ostenhof* は酵素阻害力と抗菌力との間の無関係を報告し乍ら尙キノンの抗菌作用はそれが細菌の呼吸酵素を阻害して必要な細胞成分の合成を阻害するからであろうと述べている. ¹²⁶⁾ *Wendel* は典型的なヒドロオキシアルキル-ナフトキノンは炭水化物代謝を阻害し有機体中に乳酸の蓄積を行つて呼吸系を阻害する事を述べ, ¹⁰⁵⁾ *O. Meyerhof* は

- 118) 伊藤: 新農薬 No.16, 66 (1943) 119) 細沼: 医学と生物学 4, 86, (1943)
 120) S. S. Cohen, C. B. Fowler: J. Biol. Chem., 167, 625 (1947)
 121) R. J. Dubos: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 317 (1946)
 122) R. W. Lewis, C. L. Hammer: Michigan Agri. Exp. Stat. Quart. Bull., 29, 112 (1946); C. A. 47, 1795 (1941)
 123) E. Hansen: Science, 104, 399 (1946) 124) 大沢: 昭21年日本細菌学会講演
 125) 永田: ビタミン 5, 580 (1952) 126) *Wendel*: Federation Proc., 5, 406 (1946)

Tripanosoma equidum の呼吸、糖分解、運動性が好氣的にも嫌氣的にもキノンによつて阻害されるのはヘキソキナーゼ及びフォスフォヘキソキナーゼの阻害であるとしている。¹⁰⁴⁾ Kuhn 等は酵母カルボキシラーゼに対する阻害を、¹⁰⁵⁾ 上原等はグルコン酸-6-リン酸に対する阻害を夫々 CO₂ 発生阻害値から求めて化学構造との関係についても考察を行つている。³³⁾ Fieser 等はナフトキノンの呼吸抑制作用の測定によつて *Plasmodium* に有効な物質を探求する事が出来る事を述べ、¹⁰⁷⁾ Foote 等も *molinia fructicola* の芽生抑制とカルボキシラーゼ阻害との関係が密接な事を認めてカルボキシラーゼ阻害値から有効物質をさがすのがよいとしている。脱水素酵素についても¹¹²⁾ 乳酸、¹⁰⁸⁾ ピルビン酸、¹⁰⁹⁾ クエン酸、¹⁰⁸⁾ コハク酸、¹⁰⁹⁾ ブドー糖 がそれぞれ阻害されることが認められている。

筆者はキノンの代謝酵素系に及ぼす影響を見るために筆者等が先に福神漬から分離した食用色素の変色細菌⁷⁵⁾ の内で強力なブドー糖脱水素酵素、エタノール脱水素酵素を有することを認めた B 株⁷⁶⁾ (分類学的位置は未確定) を用いて脱水素酵素に対する影響と抗菌力との関係を試験した。試験に供した化合物及びその B 株発育阻止最低濃度は次の如くであつた。(24時間、最低発育阻止濃度)

- (1) ベンゾキノン (2) 2-メチルベンゾキノン (3) 2-チオメチルベンゾキノン (4) 2-チオブチルベンゾキノン (5) 2-フェニルベンゾキノン (6) 1,4-ナフトキノン
- (1) 5,000 (2) 10,000 (3) 40,000 (4) 20,000 (5) 10,000 (6) 40,000

B 株を平面培養後集菌洗滌したホモゲネートに存在するブドー糖脱水素酵素及びエタノール脱水素酵素に対する之等キノンの阻害度をツンベルグ管中のメチレン青脱色時間で表わすと次の如くである。

基 質	対 称	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
ブドー糖	分 秒 2.10	3.30	5.10	20.30	9.40	5.20	22.30
エタノール	3.30	5.40	8.30	23.40	13.50	8.20	23.10

主管：菌液 1cc, Buffer pH 7.0 (KH₂PO₄-NaOH), 2cc, 蒸溜水 0.3cc (対称は0.5cc)；側管：基質 1cc メチレン青 (1:10,000) 0.2cc, キノン (10⁻⁵mol) 0.5cc；37°C。

両脱水素ともキノンによつて著明にその作用を阻害され然も抗菌力の間には密接な関係を認めることが出来た。¹²⁷⁾ (詳細は別報)

従来の結果^{33),102),105),107),126)} 及び筆者の結果から見てキノンの抗菌作用機序は糖代謝系の阻害に関係があると考えられる。この点については尙今後の検討を重ねたい。

第 4 章 応用 へ の 考 察

キノン系化合物が抗菌剤として用いられることは現在までは実際には殆んど成功しておらず僅かに 2-メチル-1,4-ナフトキノンは防腐殺菌剤として武田薬品から「カビノン」の市販名で販売されているにすぎない。これは主はキノン系化合物は毒性が強く血液に作用して Methahemoglobin を形成するとされているからであるが黒田等¹²⁸⁾ は林⁹⁾ の合成品につき人体に対して静脈内注射で一日量 50 mg 連用しても副作用がなく、或種の疾患殊に Penicillin-fest³⁷⁾ になつたものに対して著明な治療効果をもつ化合物を見出し、宮木等は *Trichophyton* に対

127) 広瀬, 小瀬, 山中, 未発表

128) 黒田等： 日薬理 47, 50 (1951)

して強力な発育阻止作用のある化合物を見つけて共に実用化への希望を抱かせている。

筆者は抗菌性物質の新たなる用途への試みとしてキノンに対する菌の感受性の差異を利用した分離培地の作成を試みた。第二章で試験したキノン類は何れも *E. coli* に対して全く抗菌力を有しなかつたが⁹⁾ その報告の中でキノンモノセミカルバゾンが 1:100,000 でその発育を阻止する一方 *Shigella* に対しては志賀菌で 1:100,000, 川瀬菌で 1:50,000, 大原菌で 1:100,000 の阻止能力を持つことを述べている。従つて化合物の濃度を適当にする事によつて S. S. 培地に代用し得るものが作成出来るのではないかと考え各種の処方を用いて培地を作成し菌の分離を試みたが何れの場合にも満足すべき成果を得る事は出来なかつた。そこで改めて化合物自身の抗菌力を試験した結果林の報告とはかなり異つた値を得た。同一菌株に属するものでも *Stem* によつて感受性の異なる事は屢々見られることであるが筆者の用いた *E. coli communis* 及び *communior* は共にキノンモノセミカルバゾンに対して抵抗力が高かつた。従つてこの応用への試みは失敗したが血液毒となり易くまたキノンの有効菌である *St. aureus* に対しては各種の有効薬剤の多い状況から考えるとこうした方面への応用も開拓を待つべきものがあると思う。

第 5 章 結 語

本論文において筆者は抗菌性物質としてのキノンについて現在までの成果を概観すると共に筆者の実験に基づく知見を述べた。今後は更に抗菌性作用機序の研究を中心にして実験を進める予定である。

本研究は岐阜薬科大学大学院在学中衛生化学教室において行つたもので、終始御指導御鞭撻を賜つた学長宮道悦男博士、元本学教授現北海道大学医学部薬学科長赤木満洲雄博士、本学助教授広瀬一雄先生、本学助手北村二郎先生、御指導並びに御便宜を賜つた本学講師岐阜県衛生研究所長栗本珍彦博士、元岐阜県衛生研究所技師現太田保健所長渡辺周一博士に心から御礼申し上げ、また実験に協力された当時本学学生天野純二学士、本学学生大竹正江、山中好子の両嬢に感謝の意を表する。

楠田貢典* : ポリリン酸の存在におけるカルボン酸による石炭酸のアシル化に関する研究**

Kōsuke Kusuda : Studies on the Acylation of Phenol by Means of Carboxylic Acids in the Presence of Polyphosphoric Acid.

緒 言

一般式 $\text{HO}(\text{PO}_3\text{H})_n\text{H}$ で表されるポリリン酸 (PPA) は従来水の軟化剤、防蝕剤、安定剤等に応用されているが、近年分子内縮合剤、¹⁾ 転位試剤²⁾ として注目されてきた。³⁾ 例えばインドールの合成、Bischler-Napieralski のイソキノリン合成反応、 α -、 β -芳香核置換脂肪酸より環状ケトンの合成、Beckmann 転位、Lossen 転位

* 大阪市立大学大学院学生

** 修士論文、本研究の一部は中沢、松浦、楠田：薬誌 74, 495 (1954)、中沢、楠田：同誌 75, 257 (1955) に発表した。