

広瀬一雄: Monoxybenzochinon 類の合成とその抗菌性について (第3報)

Monoxychinon 類の抗菌性について

Kazuo Hirose: Synthese von Monoxybenzochinonen und über ihre bakteriostatische Wirksamkeit. (3.Mitt.)

Über die bakteriostatische Wirksamkeit der Monoxybenzochinonen.

Die oben in den vorigen Mitteilungen angegebene Monoxybenzochinone übten erwartungslos keine nennenswerte Wirkung auf Mikroben aus. Die Unterschiede der Einflüsse, die die Substituenten auf die Wirkasmkeit der Monoxybenzochinone ausüben, werden hier erläutert.

第1報において合成した 2-Oxy-5-alkylbenzochinon 2-Oxy-5-arylbenzochinon は水酸基導入の効果によって他の系列の Chinon 類に比べると水に対する溶解度がかなり高められたが化合物によって抗菌力試験を行うに当りブイオン培地に充分溶解し難いものもあるので、すべての化合物を同一条件でブイオン培地に溶解させるために界面活性剤 Tween 20, Tween 80, Brij 35 (polyoxyethylenlaurylalkohol), Emalgen 106(poloxyethylen lauryläther) 4種を用い被検化合物のブイオン培地に対する溶解化を試みた結果 Tween 20, Tween 80, Brij 35 を用いれば難溶性の被検化合物もその 40~50 倍の界面活性剤によりブイオン培地中で全く溶解することを認めた。そこで Tween 20, Tween 80, Brij 35 の3種の界面活性剤につき 16%, 8%, 4%, 2%, 1% の各濃度界面活性剤を含むブイオン培地を調製し、実験に供される菌の発育に影響があるか否かを調べた。なお供試菌はいづれも岐阜県衛生研究所保有の株でグラム陰性菌として *Salmonella bredeney*, *Proteus OX₁₉*, *Shigella flexineriae* Ewg 8, *Escherichia Coli O₅₅*, グラム陽性菌として *Staphylococcus aureus* 寺島株の5種を用いた。

第 1 表

菌 名	Brij 35 のブイオン中 %					
	16	8	4	2	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i> 寺島	—	+	++	+++	+++	+++
<i>Shigella flexineriae</i> Ewg 8	—	+	++	+++	+++	+++
<i>Proteus OX₁₉</i>	—	+	++	+++	+++	+++
<i>Escherichiae coli O₅₅</i>	—	++	+++	+++	+++	+++
<i>Salmonella bredeney</i>	—	++	+++	+++	+++	+++

(%はブイオン培地のみ)

第2表 Tween 20

菌 名	Tween 20 のブイオン中%					
	16	8	4	2	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i> 寺島	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>Shigella flexineriae</i> Ewg 8	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>Proteus OX₁₉</i>	+	++	+++	+++	+++	+++
<i>Escherichiae coli O₅₅</i>	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>Salmonella bredeney</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++


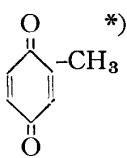
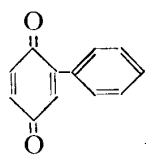
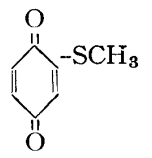
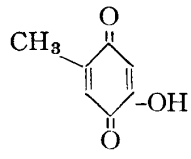
第3表 Tween 80

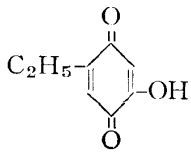
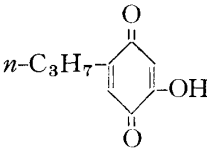
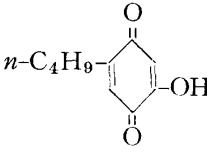
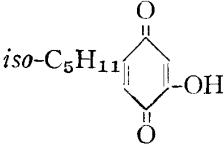
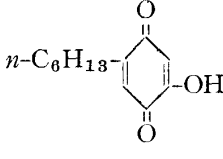
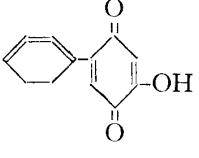
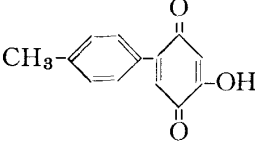
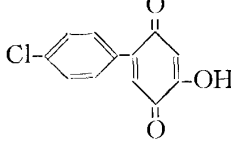
Tween 80のブイオン中 %	16	8	4	2	1	0
菌名						
Staphylococcus aureus 寺島	++	+++	+++	+++	+++	+++
Shigella flexineriae EWg 8	-	++	+++	+++	+++	+++
Proteus OX ₁₉	-	-	++	+++	+++	+++
Escherichiae coli O ₅₅	++	++	++	+++	+++	+++
Salmonella bredeney	++	+++	+++	+++	+++	+++

第1表, 第2表, 第3表の如く Brij 35 ではその16%において全く菌の発育を阻止し, Tween 80 ではその16%, 8%において若干発育を阻止された菌があった. Tween 20 では表に示したいずれの濃度においても菌が発育し, 4%以下の濃度では全く菌の発育が阻止されることが判明したので被検化合物を可溶しうる2% Tween 20 を含むブイオン培地(以下2% Tw-20-ブイオンと称す)を用い実験を行った.

2% Tw-20-ブイオンにより第1報, 第2報において合成した Monoxybenzochinon 類の抗菌力を検定した結果は次の通りである.

第4表

化合物	菌	Staphylococcus aureus 寺島	Shigella flexineriae EW8	Proteus OX ₁₉	Escherichia coli O ₅₅	Salmonella bredeney
 *)		7 (-)	14 (7)	-	-	-
 *)		14 (3.5)	14 (3.5)	-	-	-
 *)		14 (3.5)	-	-	-	-
 *)		14 (7)	7 (3.5)	-	-	-
		-	35 (-)	-	-	-

化合物 \ 菌	Staphylococcus aureus 寺島	Shigella flexneriae EW ₈	Proteus OX ₁₀	Escherichia coli O ₅₅	Salmonella bredeney
	—	—	—	—	—
	—	7 (—)	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	3.5 (—)	—	—	3.5 (—)
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—
	3.5 (3.5)	3.5 (3.5)	—	—	—

) Benzochinon () Joluchinon (*) Phenylchinon Methylmercaptobenzoquinon(*) は対照として用いた. 表中の数字は $\text{MID} \times 10^{-3}$ を表わす. —は抗菌力のなかったことを示す.

実 験 法

ブイヨン培地の調製:

肉エキス 10 g ペプトン 10 g 食塩 5 g に水 900cc を加えて溶解し 4%水酸化ナトリウム 12cc を加え pH 6.8 とし更に水を加えて 1000cc とする.

これを 2 気圧 30 分間加圧蒸気滅菌して使用する.

界面活性剤の菌発育阻止試験:

常法により 3 種の界面活性剤 Tween 20, Tween 80, Brij 35 につきそれぞれ 16%, 8%, 4%, 2%, 1% ブイヨン培地を調製し被検液となし各々 2 cc 宛試験管に分注し 2 気圧 30 分間加圧蒸気滅菌を行う. そして斜面普通寒天培地に 37° で培養した供試菌を 1 白金耳宛とりブイヨン 10cc に接種し 24 時間 37° で更に培養した菌から 1 白金耳宛を試験管に分注した被検液に接種しこれを 37° で培養して 24 時間後に観察した.

判定法:

界面活性剤を加えないブイヨン培地に菌を接種したものを対照として被検液に接種した菌の発育状態を混濁度から判定した.

2% Tween 20 ブイヨン培地の調製:

肉エキス 10 g ペプトン 10 g 食塩 5 g に水 900cc を加えて溶解し 4%水酸化ナトリウム 12cc を加え pH 6.8 とし更に Tween 20 20 g と水を加えて 1000cc とする.

抗菌力試験

常法により滅菌 2% Tw 20 ブイヨンを用いて無菌的に被検化合物の 3500倍, 7000倍, 14000倍, 28000倍, 56000倍の稀釈液を調製して被検液となし各々 2 cc宛を無菌的に滅菌試験管に分注する. 別に斜面普通寒天培地に 37° で培養した供試菌を 1 白金耳とりブイヨン培地 10cc に接種し 24 時間 37° で更に培養した菌から 1 白金耳宛を試験管に分注した被検液に接種しこれを 37° で培養して 24 時間と 48 時間にわたり観察した.

判定法:

被検化合物を加えてない 2% Tw 20 ブイヨンに菌を接種したものと被検化合物のみで菌を加えてない 2% Tw 20 ブイヨンとを対照として被検液に接種した菌の発育状態を混濁度から判定した.

供試菌

岐阜県衛生研究所保存の株で *Salmonella bredeney proteus* OX₁₉, *Shigella flexineriae* EWg 8, *Escherichiacoli* 55 *Staphylococcus aureus* 寺島株の 5 種を用いた.

考 察:

第 4 表に示す如く被検化合物中 Alkyl 置換体では 2-Oxy-5-methylbenzochinon, 2-Oxy-5-*n*-propylbenzochinon は *Shigella flexineriae* EWg 8 に対し 2-Oxy-*iso*-Amylbenzochinon は *Shigella flexineriae* EWg 8 および *Salmonella bredeney* に対し 抗菌力を示しており側鎖アルキル基の炭素数が奇数の化合物にのみ抗菌性を有することについては更に長側鎖の場合について検討を行うが恐らくその場合にはこのような炭素数の奇数偶数の交代性は次第に消滅するものと思われる. 何故ならば上述の知見はいわゆる alternierend Effect によって説明されるものと考えられるのでアルキル基が甚だしく高級になればアルキル基自体一つの positive Gruppe としての性格を強めることが予想されるからである. またアリル置換体では 2-Oxy-5-(*p*-chlorphenyl)-benzochinon のみが *Shigella flexineriae* EWg 8 及び *Staphylococcus aureus* 寺島に対し 抗菌力を示した. 即ち一般には

Shigella flexineriae EWg 8 に対し有効であり proteus OX₁₉, 及び Escherichia coli O₅₅ に対し抗菌力を有するものは皆無であった. またこれらの被検化合物はいずれも対照として用いた4種の化合物 Benzochinon, Toluchinon, Phenylbenzochinon, Methylmercaptobenzochinon の抗菌力にやや劣り特に優れた抗菌力を有する化合物は見出せなかった. かようにしてアルキル置換体の場合側鎖アルキル基の炭素数アリル置換体の場合は phenyl 基中の置換基によって抗菌力が影響されることは化学構造と抗菌作用の関連性についての研究に示唆を与えるものである. 以上の如くキノン核への水酸基の導入によって水に対する溶解度はかなり高められたが抗菌力に関しては予期したような効果は認められなかった. このことはスルホン基導入の場合と同様であり, かように水酸基, スルホン基の如き鍵電子を有する原子団を Chinon 核へ直接導入して Chinon の Carbonyl に隣接せしめる場合には水に対する溶解度は増大しうるが鍵電子が Chinoid 構造に対し影響を与えその結果抗菌力低下の一因となるものと考えられる. 従って今後水溶性を高め抗菌力の増強をはかるためには例えば側鎖に親水基を導入するなど本来の Chinoid 構造に影響を及ぼさない方法を探るべきであろう.

終始御鞭撻激励を賜った本学宮道学長ならびに研究に協力を頂いた衛生化学教室の各位に深謝いたします.

小瀬洋喜, 池田 坦: 蚕児硬化病菌の代謝産物に関する研究(2)

赤彊菌培地およびその菌体中の代謝成分

Yōki Ose and Taira Ikeda: Studies on the Metabolic Products of the Silkworm Muscardines(2).

Metabolic Products of the *Isaria fumoso-rosea* Culture Medium and its Mycelium.

The contents of nitrogen, dextrose and dipicolic acid in *Isaria fumoso-rosea* medium to the lapse of time was examined, Four crystals were isolated from mycelium and three crystals from medium.

(Received September 10, 1961)

緒 言

¹⁾ 前報において, 筆者らは *Isaria fumoso-rosea* の合成培地からピリジン-2,6-ジカルボン酸(ジピコリン酸)の他に微量のピリジン-2,4-ジカルボン酸(ルチジン酸)を得たことについて報告した.²⁾ 嶋は培地の差によって, 蚕児硬化病菌の生成する代謝産物に差のあることを認めているが, 嶋が得たジピコリン酸の他に我々がルチジン酸を得たこともそれに関連あることではないかと推定されたので, 数種の培地について菌の発育状態を観察した. 嶋の用いた培地および我々の用いた培地の組成を Table 1. No. 1~8 に示す. その結果炭素源がきわめて少い培地 No. 3, pH が強アルカリ性である No. 4 には菌の発育が認められず, 2,5-ジクロルキノンを加えた培地 No. 7 ではわずかにその発育を認めたにすぎなかった. キノンは酸性水溶液ではきわめて微量しか溶解しないの

1) 小瀬, 池田: 第12回日本薬学大会(1959)で講演.

2) 嶋: 蚕試報告 14, 427 (1955).