

牛型結核菌または人型結核菌を投与したモルモットの肝グリコーゲン量について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8726

牛型結核菌または人型結核菌を投与した モルモットの肝グリコーゲン量について

金沢大学医学部薬理学教室 (主任：正印 達教授)

木 越 茂
北 島 耕 作
林 義 則
姫 野 洋 一

(昭和53年5月25日受付)

多くの感染症でグリコーゲンが減少し、グリコーゲン代謝に関与する酵素が変化することが知られている¹⁾²⁾。たとえば、ブドウ球菌やチフス菌などに感染したマウスでは肝グリコーゲンが急速に消失し³⁾⁴⁾、結核感染モルモットの肝グリコーゲン量が著しく低下している⁵⁾⁶⁾。また、細菌毒素 (endotoxin) が生体の糖代謝機能異常をもたらすことが観察されている⁷⁾⁸⁾。生体の糖代謝機能は神経系・ホルモンなどの多くの因子によって調節されているが、特に肝臓は糖代謝の中心的位置を占めているので、病原微生物などによる肝グリコーゲン量の変動は生体の糖代謝機能の変化を反映するものと考えられている。

著者らは、牛型結核菌または人型結核菌を投与したモルモットについて肝臓および筋肉のグリコーゲン量を調べ、強毒人型結核菌を投与したモルモットの肝グリコーゲン量が著しく減少するのに対し、牛型結核菌 (BCG および No.10 株) を投与した動物の肝グリコーゲンが増加しているのを観察した。

実験材料および実験方法

1. 実験動物

雄および雌のモルモット (Hartley 系, 体重 400g) を使用した。

2. 使用菌株

牛型結核菌は BCG と Bovine No.10 の 2 株、人型結核菌は H2, H37Rv, H37Ra および青山 B の 4 株を使用した。

3. 実験方法

Sauton の合成培地に 37°C で 3 週間培養した結核

菌を集菌して、菌湿重量で 1mg/ml の濃度の生理食塩水浮遊液をつくった。この菌浮遊液 0.5 ml をモルモットのソケイ皮下に注射して、40～50 日間飼育したのち、20 時間絶食させてから撲殺し、直ちに解剖して肝臓、横隔膜および腹直筋の一部を採取し、Good らの方法⁹⁾でグリコーゲンを分離・水解した。すなわち、組織片 (0.2～0.3g) を 30% KOH 液で液化 (100°C・20 分) し、96% エタノールを加えてグリコーゲンを沈澱させ、得られたグリコーゲンを 2N・H₂SO₄ 液で水解 (100°C・2 時間) してブドウ糖を得た。生じたブドウ糖をヨード法¹⁰⁾により測定し、組織のグリコーゲン量 (mg/g 湿重量) を 2 回測定 of 平均値より求めた。また、対照として生理食塩水のみを投与したモルモットについて肝臓および筋肉のグリコーゲン量を測定した。なお、グリコーゲン (和光純薬、試薬特級) を標準品として使用した。

実験成績

表 1 に結核菌を投与したモルモットおよび対照動物の肝重量と肝グリコーゲン量を示した。牛型結核菌 (BCG と No.10 株) を投与したモルモットの肝グリコーゲン量は対照動物に比較して著しく多く、ほぼ 2 倍になっていた。すなわち、対照モルモットの肝グリコーゲン量が肝 1g 当り 27mg であったのに対し、牛型結核菌を投与した動物の肝グリコーゲン量は 55mg/g (BCG) および 57mg/g (No.10 株) であった ($P < 0.01$)。他方、人型結核菌 H2 株および H37Rv 株を投与したモルモットの肝グリコーゲン量は 7mg/g および 9mg/g と著しく減少しており、対照動物の肝グリ

Experiments on hepatic glycogen contents of guinea pigs injected with bovine or human tubercle bacilli. Shigeru Kigoshi, Kosaku Kitajima, Yoshinori Hayashi and Yoichi Himeno, Department of Pharmacology (Director: Prof. S. Shoin), School of Medicine, Kanazawa University.

コーゲン量の1/3～1/4に過ぎなかった($P < 0.01$)。また、その他の人型結核菌、H37Ra株および青山B株を投与したモルモットの肝グリコーゲン量は25mg/gで対照動物とほとんど同じであった。したが

って、実験に使用した結核菌の中で牛型結核菌のBCGおよびNo.10株にはモルモットの肝グリコーゲン量を増大させる作用があると考えられる。

モルモットの肝グリコーゲン量が投与した結核菌の

Table 1. Comparative experiments on hepatic glycogen contents of guinea pigs injected with tubercle bacilli*

Groups of guinea pigs	Strains of tubercle bacilli	Body weight (g)	Liver weight (g)	Glycogen contents (mg)**	
				Per g of liver	Per whole liver
A	BCG	517±12	21.6±0.6	54.8±4.5	1181±100
B	Bovine 10	502±14	20.6±0.9	56.5±6.0	1189±168
C	H2	457±13	19.6±1.2	6.6±0.8	134±22
D	H37 Rv	450±2	26.4±0.9	8.5±0.3	222±78
E	H37 Ra	460±5	20.4±0.9	25.0±1.9	511±55
F	Aoyama B	457±6	20.1±0.6	25.4±1.6	510±46
G	(control)	472±8	21.0±1.1	27.0±2.8	563±60

* Guinea pigs were injected s. c. with 0.5mg of wet tubercle bacilli per animal in the groin, and bred for 40-50 days. These animals were deprived of diet for 20 hours before sacrifice, and then killed. Control animals were given physiological saline alone.

** Each value represents mean ± SE of 6 experiments, except the control animals (n=8).

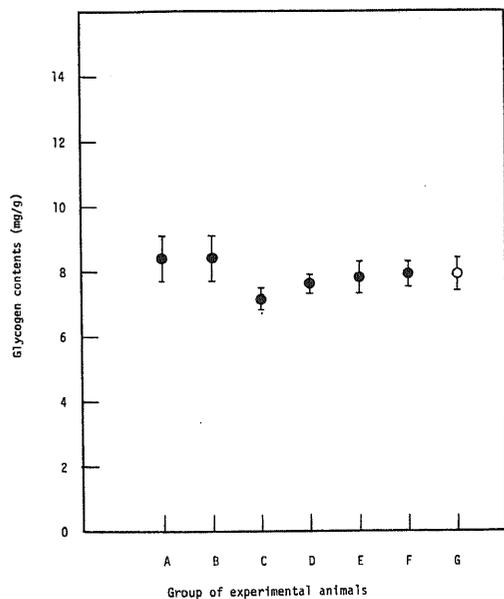


Fig. 1. Glycogen contents of diaphragm of guinea pigs injected with tubercle bacilli. Group of experimental animals was as shown in Table 1. Each value represents mean ± SE of 6 experiments, except the control animals (n=8).

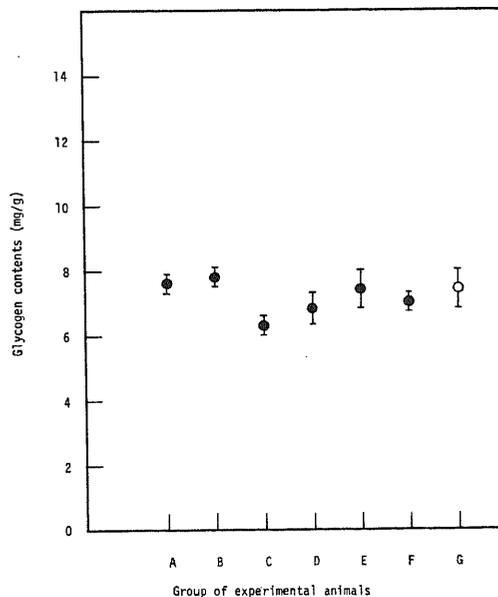


Fig. 2. Glycogen contents of abdominal rectal muscle of guinea pigs injected with tubercle bacilli. Group of experimental animals was as shown in Table 1. Each value represents mean ± SE of 6 experiments, except the control animals (n=8).

種類によって著しく異なっていたにもかかわらず、結核菌を投与したモルモットの肝重量と対照動物の肝重量との間には大きな差が認められなかった。したがって、肝の総グリコーゲン量も牛型結核菌を投与したモルモットでは対照動物の2倍に増加しており ($P < 0.01$)、人型結核菌 H2 株および H37Rv 株を投与したモルモットでは対照動物の 1/2 以下に減少していた ($P < 0.01$)。

肝グリコーゲンの場合と異なり、モルモットの筋肉のグリコーゲン量は結核菌を投与したモルモットと対照動物との間に差異が認められなかった (図 1 および 2)。すなわち、横隔膜および腹直筋のグリコーゲン量が対照モルモットで 8.5mg/g と 8.0mg/g であったのに対し、結核菌を投与した動物では 7.1 ~ 8.4mg/g と 6.3 ~ 7.8mg/g であった。

考 察

本実験で、牛型結核菌 (BCG および No.10 株) がモルモットの肝グリコーゲンを特異的に増大させることが示された。これまでに、強毒人型結核菌、たとえば H2 株あるいは H37Rv 株が動物の肝グリコーゲンを著しく減少させることは多くの研究者によって報告されており⁵⁾⁶⁾、肝のグリコーゲン合成に関与する酵素の作用が結核菌によって抑制される結果、肝グリコーゲンが減少すると考えられている。したがって、牛型結核菌 (BCG および No.10 株) が肝の糖代謝機能におよぼす作用は人型結核菌、特に強毒人型結核菌とは異なるのではないかと推察される。BCG と肝グリコーゲンの関係について、Bhargava らはモルモットの肝グリコーゲンが BCG 感染によって減少すると報告している¹¹⁾。しかしながら、BCG のマウスに対する毒性が菌株によって著しく異なっており、BCG Japan (日本株) の毒性が BCG の強毒株に比較して著しく低い (強毒株の 1/4 以下) こと¹²⁾ が報告されているので、Bhargava らの成績と著者らの成績の相異は BCG の菌株のちがいにともなくのかも知れない。

結核菌は一般に強い adjuvant 作用を示すので、抗体の産生を促進する目的で広く用いられている³⁾。また最近、BCG などの結核菌には宿主の腫瘍抵抗性を増大させる作用のあることが明らかにされており、腫瘍免疫に関連して多くの関心を集めている¹⁴⁾。これら結核菌の抗体産生または腫瘍免疫に関係する作用はリンパ系組織を介するものであることが立証されている。しかしながら、牛型結核菌と人型結核菌とでは肝臓のグリコーゲン代謝に対する作用が異なっていることから、結核菌を adjuvant または immunopotentiator

として用いる場合、結核菌の生体の糖代謝機能におよぼす影響も考慮する必要があると考えられる。

結 論

牛型結核菌 (BCG と No.10 株) または人型結核菌 (H2 株, H37Rv 株, H37Ra 株および青山 B 株) を投与したモルモットについて肝臓・横隔膜および腹直筋のグリコーゲン量を測定して以下の成績を得た。

1. 牛型結核菌はモルモットの肝グリコーゲンを著しく増大させた。
2. 人型結核菌 H2 株あるいは H37Rv 株を投与したモルモットでは肝グリコーゲンが著しく減少していた。
3. 人型結核菌 H37R の株と青山 B 株は動物の肝グリコーゲン量を変化させることはなかった。
4. いずれの結核菌もモルモットの筋肉のグリコーゲン量にはほとんど影響を与えなかった。

稿を終るに当たって、御校閲を賜った正印達教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Raskova, H. & Venecek, J. : *Pharmacol. Rev.*, **16**, 1 (1964).
- 2) McCollum, R. E. & Berry, L. J. : *Infect. Immun.*, **7**, 642 (1973).
- 3) Berry, L. J. & Snythe, D. S. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **88**, 1278 (1960).
- 4) Lindell, S. S., Dell, M., Smith, M., Routh, I. J. & Nelson, J. W. : *Nature (Lond.)*, **201**, 185 (1964).
- 5) Long, E. R. : *The chemistry and chemotherapy of tuberculosis*. p. 267. Baltimore, Waverly Press Inc., 1958.
- 6) Singh, V. N., Bhargava, U., Venkatasubramanian, T. A. & Vismanathan, R. : *Arch. Biochem. Biophys.*, **100**, 234 (1963).
- 7) Beisel, W. R. : *Ann. Rev. Med.*, **26**, 9 (1975).
- 8) Filkins, J. P. & Buchanan, B. J. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **155**, 216 (1977).
- 9) Good, C. A., Kramer, H. & Somogyi, M. : *J. Biol. Chem.*, **100**, 483 (1933).
- 10) Hagedorn, H. C. & Jensen, B. N. : *Biochem. Z.*, **137**, 92 (1923).
- 11) Bhargava, U., Singh, V. N., Venkatasubramanian, T. A. & Vismanathan, R. : *Indian J. Biochem.*, **1**, 77 (1964).
- 12) Sher, N. A., Chaparas, S. D., Pearson, J. &

Chirigos, M. : Infect. Immun., 8, 736 (1973).

14) Bast, R. C. Jr., Zbar, B., Borros, T. & Rapp,

13) Freund, J. : Adv. Tuberc. Res., 7, 130

H. J. : New Engl. J. Med., 290, 1413 (1974).

(1956).

A b s t r a c t

The glycogen contents of liver, diaphragm and abdominal rectal muscle of guinea pigs injected with different strains of tubercle bacilli were examined. Two strains of bovine tubercle bacilli, BCG and No. 10, and four strains of human tubercle bacilli, H2, H37Rv, H37Ra and Aoyama B, were incubated in Sauton's synthetic medium at 37°C for 3 weeks, and each strain of bacilli was suspended in physiological saline. A dose of 0.5mg of wet tubercle bacilli was injected s. c. into guinea pigs (Hartley strain, weighing 400g) in the groin, and bred for 40-50 days. Animals given physiological saline alone were used for control. The animals were deprived of diet for 20 hours before sacrifice, and then killed. Liver and muscles were removed from guinea pigs, and a small piece of the tissues (0.2-0.3g) was used for glycogen determination. The tissue glycogen was precipitated and hydrolysed following the procedure of Good, Kramer and Somogyi, and the reducing sugar was determined by the method of Hagedorn and Jensen.

The liver of guinea pigs injected with bovine tubercle bacilli contained the large amounts of glycogen (55mg/g for BCG and 57mg/g for No. 10) as compared with 27mg/g in the control animals ($p < 0.01$).

Whereas, the levels of hepatic glycogen in the guinea pigs injected with human tubercle bacilli did not exceed the control levels. The contents of hepatic glycogen in the guinea pigs injected with human tubercle bacilli were about 25mg/g for H37Ra and Aoyama B, 9mg/g for H37Rv and 7mg/g for H2, respectively ($p < 0.01$ for H37Rv and H2). On the other hand, no significant difference was found in the glycogen contents of muscles between the control guinea pigs and the animals injected with tubercle bacilli. The glycogen contents of diaphragm and abdominal muscle were 7-8mg/g and 6-8mg/g in the guinea pigs injected with tubercle bacilli and about 8mg/g and 7mg/g in the control animals. These results indicate that an increase of hepatic glycogen is observed in guinea pigs injected with bovine tubercle bacilli but not in the animals injected with human tubercle bacilli.
