

赤痢菌族の「ヒスタミン」産生能に関する実験的研究

第Ⅱ報 培養液の含有成分の影響,特に「ヒスタミン」 産生促物質の問題について

金沢医科大学小児科学教室(主任 泉仙助教授)

吉 田 清 三

(昭和46年10月1日受付)

本論文要旨は昭和24年5月第52回日本小児科学会総会及び同年10月十全医学会第3回集会上において発表した。猶本研究の費用の1部は昭和24年度文部省科学研究費によるものである。

私は「疫痢症状は腸内感染を来せる病原菌の産生する「ヒスタミン」(以下「ヒ」と略記する)中毒が主要原因なり」とする 恩師泉教授の学説³³⁾³⁴⁾の一根拠として、赤痢菌の「ヒ」産生能に関する実験的研究を行い、第Ⅰ報においては培養基成分中特に「ヒ」原の問題について報告した。

即ち赤痢菌の「ヒ」産生には、「ヒ」原たるべき含窒素物質を必要とするが、蛋白質或はその「ペプシン」分解物は「ヒ」原たり得ず、それより更に「トリプシン」等の分解を受けて始めて「ヒ」原たり得る。また赤痢菌は Dipetide たる Carnosin 及び Imidazolring を有する「アミノ酸たる「ヒスタチン」(以下「ヒチ」と略記する)より「ヒ」を産生する事実を知った。

本報においては、直接に「ヒ」原たり得ないが、赤痢菌の「ヒ」産生を促進する物質の若干につき検討した成績について報告し、御批判を仰ぐものである。

実験方法

第Ⅰ報所載に準じて行なった、猶一部において異なる所はその都度記述する。

実験成績及び考按

1. 基本培養液の組成と「ヒ」産生量との関係
一般に細菌が増殖或は諸種の生活現象を営む上に、培地の組成が重大なる役割を演ずる事は周知の事実であり、細菌の「アミン」⁶²⁾⁻⁶⁶⁾、殊に「ヒ」形成においてもまた然りである。

例えば Raistrick⁶⁾は細菌により「ヒチ」から「ヒ」

が形成せられるのみならず、その培養液の組成を変化する時は「ヒチ」より「ウロカニン酸」の形成せられる事を見ている。

赤痢菌の「ヒ」産生においても、Eggerth¹⁵⁾はその産生量は培養液成分により左右されるとしている。即ち無機性窒素に「ヒチ」を加えても「ヒ」産生量は少く、他の「イミダツオール塩」の増量を来すが、「アスパラギン」、「チスチン」の如き「アミノ酸類」、「ペプトン」、卵黄浸出液或は肉浸出液を添加すれば「ヒ」産生を促進する事を認めている。これに反し前田³⁷⁾は0.1%「ヒチ」添加生理的食塩水及び0.1%「ヒチ」添加「ブイオン」に赤痢菌(志賀、大原菌)を培養した結果より、赤痢菌に「ヒ」産生能なしとしている。斯る陰性成績の生来せる所以として、培養条件における不備も考え得る所であるが、然のみならず基本培養液の成分においても欠くる所がある事は Eggerth の実験成績に徴して明白である。

先輩西村²⁸⁾は腸内菌の「ヒ」産生試験において、その培養液成分を種々苦心した結果、1%「ウキッテペプトン」加肝ブイオン、5%家兔血清1%「ウキッテペプトン」加肝ブイオン、或は5%家兔血液1%「ウキッテペプトン」10%牛肝片加肝ブイオン」を使用して比較的良好的成績を得た。また館³¹⁾も10%牛肝片加肝ブイオン」を使用している。

私も赤痢菌の「ヒ」産生試験を行うに当り、先ず考慮したのは基本培養液の組成である。而して最初は主として10%牛肝片加肝ブイオン」を使用したか、猶種々の考慮工夫を凝らした。今その中の主なるものを挙

Experimental Studies on the Histamine Producing Activity of Bac. Dysenteriae. (II) Influence of the Contents of the Cultivating Medium, especially on the Substances which increase the Histamine Producing Activity of Bac. dysent. **Kiyozo Yoshida**, Department of Pediatrics, (Director: Prof. S. Izumi), Kanazawa Medical College.

げれば次の如くである。

A培地:「ブイヨン」(1%レンダー肉エキス1%照内ペプトン)使用)

B培地:肉エキス」肝ブイヨン」(A培地700+新鮮牛肝臓片300を100°C1時間煮沸濾過したもの)

C培地:10%肝片加肉エキス」肝ブイヨン」(Bに10%の割に穀子大肝片を添加したもの)

C'培地:10%肝片加精肉肝ブイヨン」(肉エキス)の代りに細挫牛肉浸出液を用いて「ブイヨン」を製し, 他はC培地に準じたもの)

D培地:牛肝浸出精肉肝ブイヨン」(精肉で作製した「ブイヨン」700c.c. に牛肝臓300を細挫して加え, 100°C1時間充分煮沸濾過したもの)

F培地:卵黄「アスパラギン」培地(第I報所載の Eggerth 培地¹⁵⁾)

これらを型の如く滅菌して, 0.2% 葡萄糖を無菌的に添加し, pH 7.3 として使用した。

今これら培養基による大野菌の「ヒ」産生試験の成績をみるに表1の如くである。

即ち第1実験においては, 各培地に0.1%「ヒチ」を添加し, 37°C 封蠟半嫌氣的培養を行ったのであるが, 基礎培地が単に「ブイヨン」のみの培地よりも肝臓浸出液を含む13培地の方が「ヒ」産生量が大きであった。

またウェルシー氏菌の「ヒ」産生の場合, 培養基中に肝片を加える時菌の発育は旺盛となり, ひいては「ヒ」産生の増大を来すとして牛肝片加肝ブイヨン」が使用されて居り, 赤痢菌の場合においても前述の如く西村²⁸⁾, 館³¹⁾及び熊本和田²⁶⁾等がこれを使用している。

然し乍ら私の実験においては, 牛肝片を加えたC培地を, 加えざるB培地との「ヒ」産生量には殆ど差異が認められない。

次に第2実験として, 培養温度を39°Cとし大野菌の「ヒ」産生試験を行った。即ち肝片を加えたC培地と, 肝片を加えないが肝臓を細挫してその成分を充分浸出したD培地との「ヒ」産生量を比較してみるに, 明に後者の方が優れている事を知った。

以上の実験成績より, 肝臓成分を加える事が「ヒ」産生量を増大するものと思はれる。然し乍ら肝臓成分浸出液中には種々の物質が含有されて居り, その中には直接「ヒ」原となる物の存在も否定は出来ない。事実C, C', D各培地に「ヒチ」を添加せずに大野菌を培養してみるに, 表2に示す如くD培地では少量乍ら「ヒ」産生量の増大を認める。しかし表2成績よりこれら基本培地の「ヒ」産生量を差引いても猶D培地が「ヒ」産生量において勝って居り, 従って肝臓成分中に「ヒ」産生促進物質が存在するものと思うべきであろう。

猶同時に行った Eggerth の合成培地の「ヒ」産生試験では, 表1に示す如く肝臓成分含有培地よりも劣る事を知った。

従って「ヒ」産生試験には, 特別の目的以外は主としてD培地を基本培地とした。

2. 葡萄糖添加の影響

細菌の「アミン」形成, 就中「ヒ」産生には含水炭素の存在が必要である事は種々報告せられている所である²¹⁾。

赤痢菌の「ヒ」産生においても, Eggerth¹⁵⁾は培養基に加える含水炭素の種類は重要であり, これは主として培養液のpHに対する効果なりとし, 主に葡萄

表1 大野菌の「ヒ」産生量と基本培地の組成との関係 (其の1)

実験番号	培養日数			「ヒ」産生量 (mg/ℓ)		
	基本培地	添加「ヒチ」量	培養温度	2	3	4
第1実験	A	0.1%	37°C	40	70	50
	B	0.1%	37°C	170	260	150
	C	0.1%	37°C	180	250	100
第2実験	C'	0.1%	39°C	250	270	180
	D	0.1%	39°C	150	350	330
	E	0.1%	39°C	130	200	150

糖を 1~0.3% に添加して居る。然し和田²⁶⁾は、葡萄糖添加による影響は細菌の種類により種々であるとし、駒込B菌においては「ヒ」産生量を減弱せしめるとしている。

館³¹⁾は疫痢患児糞内菌混合培養の「ヒ」産生試験において、葡萄糖添加は好影響を与えるが、その好適濃度は 0.2~0.4% なりとした。而して 0.5% 以上の時は却って「ヒ」産生を障碍し、殊に 2% 添加においては培地は速に酸性となり、培養後 48 時間の検査では菌は死滅し、且つ培養液中には全然「ヒ」の産生を認めない。これは細菌が選択的に先ず糖を分解し、その結果多量の酸を生じて自滅したものであろうとした。

私は赤痢菌の「ヒ」産生に対する葡萄糖添加の影響を再検討すべく、大原、大野菌について以下の実験を行った。

先ず Eggcrth 培地に 0.2% 葡萄糖添加したものと無添加対照培地とに大原菌を 37°C 半嫌気培養して、「ヒ」産生量を検するに表 3 の如くである。

即ち葡萄糖無添加培地では、「ヒ」原たる「ヒチ」が存在するにも拘らず「ヒ」の産生が少いのに対し、0.2% 葡萄糖添加培地ではかなりの量の「ヒ」産生を認めた。猶培養液 pH も対照に比し、葡萄糖添加培地では速に酸性となっている。

次に 0.1% 「ヒチ」加肝浸出肝ブイオン」を基礎培地とし、葡萄糖を 0%, 0.2%, 0.3%, 0.5%, 1%, 2% の割合に添加し、起始 pH 7.3 として、大野菌を 39°C 半嫌気培養して、その「ヒ」産生に及ぼす葡萄糖の添加濃度の影響を検討した。その成績は表 4 の如くである。即ち本実験においても、葡萄糖無添加に比し添加培地の方が「ヒ」産生量が大きである。而して添

表 2 大野菌の「ヒ」産生量と基本培地の組成との関係 (其の 2 対照試験)

実験番号	「ヒ」産生量 (mg/l)			2	3	4
	基本培地	添加「ヒチ」量	培養温度			
第 3 実験	C	0%	37°C	25	40	25
	C	0%	39°C	30	40	40
	C'	0%	39°C	30	50	40
	D	0%	39°C	40	70	50
	E	0%	39°C	4	8	5

表 3 大原菌の「ヒ」産生度に及ぼす葡萄糖添加の影響

(a) 「ヒ」産生量 (mg/l)

ブドー糖濃度	培養日数	2	3	4
	0%		20	15
0.2%		70	100	40

(b) 同上培養液 pH の変化

ブドー糖濃度	培養日数	0	2	3	4
	0%		7.3	6.0	5.8
0.2%		7.3	5.6→6.0	5.2→6.0	6.7

加群においては最高「ヒ」産生量は殆ど同一であるが、その産生速度において差異が認められる。即ち 0.2% 添加において「ヒ」産生量が最高となるのは第 3 日、0.3% では 3 日、0.5% では第 4 乃至 5 日、1% 及び 2% 添加では 5 日目となって居り、添加濃度大となるに従って「ヒ」産生が最高となるのが遅延するようである。

一方培養液 pH の消長をみるに、表 4 (b) の如くで、いずれの培地においても等しく初期から酸性となっている。

細菌の「ヒ」或は他の「アミン」産生における葡萄糖乃至は他の含水炭素添加の意義については多くの報告²¹⁾があるが、Kendall & Schmitt¹¹⁾によれば、含水炭素から先づ「アミノ」炭酸基脱をなす Decarboxylase が作られるものであらうとなしている。然し他の多くの報告では、専ら含水炭素類添加により培地の pH が「アミン」産生に好適な酸性となる為であるとしている。これに反し「アルカリ性²³⁾⁶⁷⁾乃至は中性⁶⁸⁾に近い pH において「アミン」を産生する菌に関する報告もある。また表 3, 4 実験において示す

如く、葡萄糖無添加でも培地は酸性となり、而も「ヒ」産生は甚だしい。斯る点より考えれば、培地の酸性たる事は「ヒ」産生にとって寧ろ第二義的なものである、葡萄糖添加は単に培地を酸性にする役割を果すのみではないように考えられる。

一方表 4 実験成績に明な如く、いずれの培地においても等しく初期から酸性となって居り、而も添加葡萄糖濃度の異なる場合が「ヒ」産生が遅れている。従って大野菌は先づ炭素源として葡萄糖を己が代謝機構に利用し、一程度消費した後「ヒ」の分解を始めるものと考えらるべきで、この点館の説に同調するものである。

而してこの際 Hanke & Koessler⁸⁾等がいう如き、細菌はその代謝過程において炭素源利用により酸性となった「メヂウム」を中和する目的で、「アミノ酸」を分解して「アミン」形成を行うものであるとする仮説は余りにも穿ちたる説といふべきであらう。

猶周知の如く赤痢菌の分類の一手段として各種含水炭素の分解能に拠る方法がとられているが、その中葡萄糖は総べての赤痢菌種によって分解されるものであ

表 4 大野菌の「ヒ」産生度に及ぼす葡萄糖添加の影響

(a) 「ヒ」産生量 (mg/l)

培養日数 葡萄糖濃度	2	3	4	5	6
0%	50	10			
0.2%	180	280	100		
0.3%	200	250	230		
0.5%	200	200	250	250	200
1%	150	200	200	250	200
2%	150	200	200	250	200

(b) 同上培養液 pH の変化

培養日数 葡萄糖濃度	0	2	3	4	5	6
0%	7.3	5.3→6.2	7.5			
0.2%	7.3	4.5→6.1	4.7→6.2	6.5		
0.3%	7.3	5.0→6.2	5.5→6.3	6.4		
0.5%	7.3	5.2→6.3	5.3→6.3	5.0→6.3	5.5→6.3	6.0
1%	7.3	5.0→6.3	5.0→6.3	5.1→6.3	5.3→6.3	6.5
2%	7.3	4.8→6.3	4.7→6.4	5.0→6.3	5.2→6.3	6.0

る。従って単に大原、大野両菌のみならず総べての赤痢菌種に対して葡萄糖は「ヒ」産生に好影響を与えるものと考えられる。

3. 「アミノ酸及び赤痢菌発育促進物質添加の影響 Hanke & Koessler⁸⁾ 等は 大腸菌の「ヒ」産生能力に及ぼす「アミノ酸の影響について実験を行い、Leucin, Alanin, Arginin, Glycin を培地に添加する時は「ヒ」産生能は増大し、Cystin, Glutaminsäure, Tryptophan を添加させる培地においては却って減弱し、Tyrosin 加培地においては何等の影響も与えない事を報告している。また Eggerth¹⁵⁾ も赤痢菌その他各種細菌の「ヒ」産生試験において種々の培地を比較使用しているが、その中 Asparagin 添加培地の優秀な事を挙げている。

一方桑原¹¹⁾ は志賀、大野、箕田菌の発育に必要な「アミノ酸として、d-Glutaminsäure が最も重要であり、また Asparagin, Arginin, α-Alanin の除去により発育の減弱が認められたと報じている。更に赤痢菌に対しては「ニコチン酸及びその「アミド」が甚だ強い発育促進作用があり、また「パラアミノ安息香酸は種々の細菌の発育代謝において甚だ興味ある位置を占めるものであるが、赤痢菌の発育もかなり促進するものであるという。

斯る物質中赤痢菌の「ヒ」産生能に影響するものがある事は当然考えられる所で、本節においてはその若干につき検討を加えた。

実 験

(1) 基本培地：次の如きを使用した。

Egg-yolk infusion	300c.c.
l-Histidin · HCl	0.3g
Ha ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	0.6g
KCl	0.3g
MgSO ₄	0.05g

これを 20c.c. 宛試験管に分注し、下記各種「アミノ酸その他の記載量を添加後 pH7.4 とし、100°C 15 分間 3 日間間歇減菌を行い、0.2% の割に葡萄糖を無菌的に添加した。猶対照として基本培地に 0.2% 葡萄糖を添加したものをを用いた。(pH7.3)。

(2) 添加試料の種類及び濃度

a) l-Cystin · HCl	0.1g/dl
b) Asparagin	1g/3dl (1/40 Mol)
c) d-Arginin	0.1g/dl (Ca _{1/200} Mol)
d) Glutaminic-acid-Na	0.1g/dl (Ca _{1/200} Mol)
e) Nicotinic-acid	1.2mg/dl (10 ⁻⁴ Mol)
f) Paraaminobenzoic-acid	1.4mg/dl (10 ⁻⁴ Mol)

(3) 以上の培地に大原、大野菌を 39°C 半嫌氣的培養を行い、その「ヒ」産生量を検した。

今その最高「ヒ」産生量と対照「ヒ」量を比較するに、表5の如くである。

即ち大原菌の「ヒ」産生能は、「ニコチン酸添加により最も増大し、次いで「グルタミン酸ソーダ」、「チスチン」、更に「アスパラギン」、パラアミノ安息香酸、

表5 アミノ酸及び赤痢菌発育促進物質添加の影響

接 種 菌 添加試料	大 原 菌		大 野 菌	
	「ヒ」産生量 最高「ヒ」 産生量(mg/l)	「ヒ」産生 促進 度	最高「ヒ」 産生量(mg/l)	「ヒ」産生 促進 度
無 添 加 (対照)	60		150	
チ ス チ ン	140	卅	120	-
ア ス パ ラ ギ ン	100	卅	200	+
ア ル ギ ニ ン	80	+	220	+
グ ル タ ミ ン 酸 ソ ー ダ	170	卅	210	+
ニ コ チ ン 酸	200	卅	270	卅
パ ラ ア ミ ノ 安 息 香 酸	100	卅	200	+

註： - 減 量
+ 50% 以下増量
卅 50~100% 増量
卅 100~200% 増量
卅 200% 以上増量

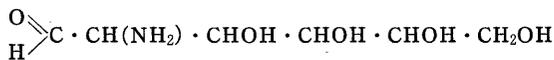
「アルギニン」によっても促進される。大野菌においても同様に「ニコチン酸が最も好影響を与え、次いで「アルギニン」「グルタミン酸ソーダ」, 「アスパラギン」, 「パラアミノ安息香酸が「ヒ」の産生を促進するが、「チスチン」を添加せる場合には却って減弱する成績を得た。

茲に興味ある事は、大原、大野両菌に対して甚だ強力な発育促進作用を有する「ニコチン酸を添加する事により、著しく「ヒ」の産生が増大され事実に、大原菌の如きは無添加対照の3倍以上に及んでいる。猶既述の如く、他の物質も等しく赤痢菌の発育促進物質であり、斯る事実より赤痢菌の「ヒ」産生能はその発育増殖と極めて察接な関係を有し、充分な発育増殖して始めて旺盛な「ヒ」産生をみると考うべきであろう。

4. 「グルコースアミン」添加の影響

周知の如く疫痢患児糞便には甚だ粘液多く、疫痢の提唱者伊東教授⁷²⁾は粘液便を以て疫痢便とせられた。而して粘液の大部分は「ムチン」で構成されているが、私は赤痢菌の「ヒ」産生に対する「ムチン」の影響について種々実験したが、特別に有意義な成績を得るに至らなかった。次いで「ムチン」の成分たる「グルコースアミン」(以下「グ」と略記する)の及ぼす影響について検討し、些か興味ある成績を得た。

Glucosamin⁵⁴⁾は



なる構造式を有し、Chitin及び糖蛋白質Mucin中に含まれ、「アルカリ性で加熱すれば容易に分解する。而して細菌の代謝に関する研究としては、Abderhal-

den & Fodor⁷³⁾, Meyer⁷⁴⁾⁷⁵⁾, Takao⁷⁶⁾, Imaizumi⁷⁷⁾及び川脇⁷⁸⁾, 河上⁷⁹⁾等の報告がある。

細菌の毒素産生に及ぼす研究報告として、Noble & Knacke⁸⁰⁾は「デフテリ菌及び「デフテリ菌族等の毒素産生とは無関係であるとし、東北大黒屋一門⁸¹⁻⁸⁸⁾は「グ」と病原性細菌との関係を究明し、葡萄状球菌、肺炎双球菌、髄膜炎菌、連鎖状球菌或は嫌気性細菌等を「グ」添加培地を通過させる事によりその毒力の増強を認めるも、「サルモネラ」では増強せずと報じている。

使用した「グ」は蟹殻より製したもので、「グ」添加培地作製に当っては、予め20%水溶液を作製して「ベルケフェルド」で濾過して培養上無菌なる事を確かめた後、夫々の濃度に添加した。

第1実験

基本培養液として0.2%葡萄糖、牛肝片加肝ブイオン」を使用し、これに表6の如き濃度に「グ」或は「ヒチ」を添加してpH7.3とし、大野菌を39°C半嫌気培養し、その「ヒ」産生量を検した。

即ち表6に示す如く、「グ」無添加の基本培養液よりも、「グ」を0.2%の割に添加した培地での「ヒ」産生量は多く、また0.5%、1%と添加濃度を大にした方が「ヒ」産生量はより大である。また基本培養液に0.1%の割に「ヒチ」を添加した場合でも、「グ」を0.5%の割に更に添加した方が「ヒチ」のみ添加したものよりも「ヒ」産生が大である。一方「グ」添加培地でも無菌対照ででは、殆ど「ヒ」の産生がない。以上の成績より考えるとき、大野菌は「グ」を分解して「ヒ」を産生するかの如くにみえる。然し乍ら更に、

表6 大野菌の「ヒ」産生度に及ぼす塩酸一グルコースアミン添加の影響 (第1実験)

培養種基類	培養日数		2	3	4	5
	添加「ヒチ」濃度	添加「グ」濃度				
「ヒチ」	0	0	30	40	50	20
	0	0.2%	80	100	90	
無添加	0	0.5%	100	120	100	
	0	1%	130	140	100	
「ヒチ」添加	0.1%	0	200	200	170	
	0.1%	0.5%	400	330	280	
無菌対照	0	0.5%	6	8	6	

第2実験

として、基本培養液として Eggerth-の卵黄—アスパラギン—葡萄糖培地（第I報記載の培地より「ヒチ」のみ除いたもの）を使用して、即ち本基本培養液に0.5%、1%の割に「グ」を添加したもの、及びこれらに更に0.1%の割に「ヒチ」を添加したものを作製し、対照として基本培養液及びこれに0.1%「ヒチ」添加のものをを用いた。以上の各培地に大野菌を半嫌気培養し、その「ヒ」産生量を検した。

その成績は表7の如くで、「グ」のみ添加したものは、その添加濃度の如何に拘らず最高「ヒ」量は「グ」添加培養液のそれと相違はない。然るに0.1%「ヒチ」添加群においては、0.5%「グ」添加では無添加対照に比し「ヒ」はやや増量し、1%「グ」添加では更に「ヒ」の増量を認めた。

今第2実験の「ヒチ」無添加群培地の内容を検討するに、その中には「ヒ」原となるものはなく、斯る〇地に「グ」のみ添加したものでは「ヒ」の増量が認められず、従って「グ」は直接に「ヒ」原たり得ない。而して「ヒチ」添加群の実験成績よりみれば、「ヒ」原の存在する場合「グ」の添加は「ヒ」産生を促進するものと考えられる。

従って第1実験の成績を再検討すれば、その基本培養中には筋肉及び肝臓成分が溶在して居り、「ヒチ」或は「カルノシン」が存在しているものと思うべきで、斯る「ヒ」原からの「ヒ」産生を「グ」は促進したものである。

総 括

赤痢菌の「ヒ」産生能を研究するに当り、その培養液成分中の「ヒ」原の問題に関連して考慮すべきは、直接「ヒ」原たり得ないが、「ヒ」産生を促進する物質

の問題である。斯る物質が存在する事は先人の業績より窺知し得る所であるが、今これを疫痢症状発現の病機と相関連して組織的に究明し、些か興味ある成績を得た。

先ず基本培養液について種々苦心したのであるが、比較的優秀なもの6種を得て検討を加えた結果によれば、合成培地よりも肉、肝臓、「ペプトン」等の有機成分を含有する培養液が好成績を示した。而して単に「ブイオン」のみよりも、肝臓成分を添加した場合が優秀であった。即ち「ブイオン」培養液を用いた場合には培養3日目に漸く70 mg/lの「ヒ」しか得られぬのに反し、これに肝片或はその浸出成分を添加した場合には250mg/l以上に及び、殊に牛肝浸出精肉肝「ブイオン」では350 mg/lの「ヒ」を得ている。肝臓成分添加により斯様に「ヒ」産生量が増加するのは、「ヒ」原の増加にもよるが、主として肝臓試分中に赤痢菌の「ヒ」産生能を増大せしめる物質が存在する事によるものと考えられる。

従って種々の実験には「ブイオン」培養基以外の5種の培養基、就中前述の牛肝浸出精肉肝「ブイオン」を基本培養液として用いた。

叙上の基本培養液に「ヒ」原以外の各種物質を添加して、「ヒ」産生試験を行ったのであるが、先づ葡萄糖添加の影響を検討した。即ち葡萄糖添加培養では著しく「ヒ」産生量は増大するのであるが、添加濃度大なる場合には「ヒ」産生度が遅くなる傾向があり、0.2~0.3%添加の場合が最も優秀であった。而して培養液のpH変化と「ヒ」産生量との関係より考えれば、赤痢菌は先づ葡萄糖を己が代謝機構に摂り入れてこれを分解して發育増殖し、次いで「ヒチ」を分解して「ヒ」を産生するようである。試験管内で葡萄糖の高濃度の存在は「ヒ」産生を却って遅延せしめる試績

表7 大野菌の「ヒ」産生度に及ぼす塩酸—グルコースアミン」添加の影響（第2実験）

培養種基類	培養日数		2	3	4
	添加「ヒチ」濃度	添加「グ」濃度			
対 照	0	0	4	8	5
「ヒチ」 無 添 加	0	0.5%	8	7	5
	0	1%	8	7	5
「ヒチ」 添 加	0.1%	0	50	150	80
	0.1%	0.5%	80	170	80
	0.1%	1%	80	200	100

は、疫痢症状発生誘因として糖分の過剰摂取があげられる事実と相反するようではあるが、産生された酸が刻々に中和される腸管内では自ら事情が異るとすべきであらう。

先に述べた肝臓成分中には、種々の「アミノ酸及び「ビタミン」等が含まれている事は周知の所であるが、これらの物質中に「ヒ」産生を促進する物のある事は想像に難くない。これらの中赤痢菌の発育を促進するとされる物質の「ヒ」産生能に及ぼす影響を検討してみた。

即ち大原菌においては、「ニコチン酸が最も好影響を与え、次いで「グルタミン酸ソーダ」, 「チスチン」, 「アスパラギン」, 「パラアミノ安息香酸」, 「アルギニン」が「ヒ」産生能を促進する。大野菌においては「ニコチン酸」, 「アルギニン」, 「グルタミン酸ソーダ」, 「アスパラギン」, 「パラアミノ安息香酸」の順に促進されたが、「チスチン」を添加した場合には却って減弱した。細菌の代謝機構に及ぼす物質の影響を攻究する際、その添加濃度によって影響が区々である事は周知の所であって、至適量添加によって代謝機能を著しく促進する物質も、添加濃度がこれより過不足する場合には促進せぬのみならず、却って障碍する。従って大野菌の「ヒ」産生に対する「チスチン」の影響もまたこの範疇を出でざるもので、却って減弱を来したものである。

上記の物質の「ヒ」産生促進の機構については種々の要約があるものと惟はれるが、これら物質の赤痢菌の発育に及ぼす影響と「ヒ」産生促進度とが略々比例している事実より考えると、菌の増殖が「ヒ」産生を増大せしめる主要約と考えて可なりと信ずる。

「ムチン」の主成分たる「グ」は、或種の菌の毒力を増強せしめるが、赤痢菌に対する影響については報告をみない。今大野菌について検討するに、これを添加した培地においてはその「ヒ」産生は促進される。即ち0.1%「ヒチ」添加基本培地では200mg/lの「ヒ」

を産生するに反し、これに0.5%に「グ」を添加する時は400mg/lの「ヒ」を産生する。

以上の如く糖類「アミノ酸類、各種有機物質中には「ヒ」産生を増大せしめる物質が存在する。既に〔I〕において、疫痢症状発生病機論における食餌過誤の意義について論及したが、本報の実験成績は更にその意義を大ならしめるものである。

結 論

赤痢菌の「ヒ」産生を促進する物質を究明すべく、大原、大野菌についてこれを検討し、次の如き成績を得た。

1) 「ヒ」産生基本培養液の組成として、肉、「ペプトン」、肝臓等の有機物を含有するものが成績良好で、殊に肝臓浸出物添加により著しく「ヒ」産生は促進される。

2) 葡萄糖添加により「ヒ」産生は促進される。至適添加濃度は0.2~0.3%で、0.5~2%添加の場合は産生速度が遅れる。

3) 両菌の発育促進物質たる「ニコチン酸添加により、「ヒ」産生も促進される。又大原菌では「グルタミン酸ソーダ」, 「チスチン」, 「アスパラギン」, 「アルギニン」及び「パラアミノ安息香酸によって促進される。大野菌においては、「アルギニン」, 「グルタミン酸ソーダ」, 「アスパラギン」及び「パラアミノ安息香酸は促進作用を有するが、「チスチン」0.1g/dl添加では却って減弱した。

4) 「グルコースアミン」は大野菌の「ヒ」産生を促進する。

以上の如く直接「ヒ」原とはならぬが、赤痢菌の「ヒ」産生を促進増大せしめる物質が存在する。

摘筆するに当り、終始御篤な御指導並に御鞭撻を辱うし、御校閲の労を賜つた恩師泉教授に万腔の謝意を表します。

文献第IV報にのせる。