

岡本教授の中日文化賞受賞に際して

TO CONGRATULATE PROF. Dr. H. OKAMOTO  
ON HIS RECEIVING THE CHUBU-NIPPON  
SHINBUN PRICE, 1956.

伊 藤 亮

(金沢大学結核研究所)

昭和 31 年 5 月

## 岡本肇教授の「核酸による溶血性連鎖状 球菌の溶血毒増産現象」の発見と 研究について

岡本教授は薬理学専攻者であるが、その研究領域は広汎に亘り、昭和2年以來同教授によつて5指に余る獨創的研究が推進せられている。就中表題の研究は教授畢世の労作であり、又生命現象の機微に接している点から正に不朽の業績といえよう。

ある種の連鎖状球菌が赤血球溶解の性質を有することを初めて観察したのは Marmorek (1895年) であつて、以來約40年溶連菌溶血毒素 (Streptolysin) 問題に関しては多数の学者が溶連菌による疾病 (敗血症、猩紅熱等) との関連性において、あらゆる方面から研究して來たのであるが、溶血毒を多量に生産せしめる適當な培養法が無かつたために実験は遅々として進まず、あまつさえ1938年 Todd によつて溶血毒素には Streptolysin S (Oxygen-stable hemolysin) の外に尙 Streptolysin O (Oxygen-labile hemolysin) もあるという事が指摘せられるに及んで問題はいよいよ複雑化し、本毒素の化学的本質の研究の如きは全く不可能視せられていたところである。

しかるに1939年岡本教授によつて溶連菌溶血毒素 Streptolysin S (St-S) の産生が酵母核酸 (Ribonucleic acid) を加えることによつて驚異的に増進せられる事 (即ち核酸効果) が発見せられ、これを契機としてたゞに從來全く停頓状態にあつた St-S 問題の研究が一大進展をきたしたばかりでなく、核酸効果を介して核酸の生化学的研究の分野に新生面が拓かれるに至つたのである。

今、岡本教授が協力研究者と共に1939年以來現在迄内外学界に発表せられた41編の論文を通覧すると、経過的には大体 St-S の産生条件の吟味、核酸効果の特異性の実証、St-S の分離精製法の攻究、St-S の生理、薬理、化学的性

状の追究、St-S 中毒に対する対策の確立、St-S の病因論的考察、更には核酸効果を逆用して核酸の生化学的研究へ進むといった具合に歩一歩着実な考査が進められていることが先ず着目されるのである。即ち

- 1) 溶連菌の1%核酸加ブイオン培養から St-S (溶血限界濃度 =  $10^{-8}$ ) を殆ど純粹状態に分離することに成功し、
- 2) 斯くして得られた精製 St-S の理・化学的性状について緻密な検索を行つて、本毒素の本質が Polynucleotide 構成の物質であるとの結論に到達した事、
- 3) Trypan blue 系色素の一群が in vitro 並びに in vivo で St-S に対し特異的に強力な解毒作用 (St-S は非抗原性で、本毒素の中毒には血清療法の可能性がない) を發揮することを発見した事、
- 4) 溶連菌生菌体 (所謂 Resting bacteria) を単に核酸溶液に作用せしめるだけで St-S が迅速に而も大量に産生されることを実証し、本毒素の産生機序を生化学的方面より追究した事、
- 5) 2, 2'-Dihydroxyazobenzene 及びその Tetrabromo- 誘導体が核酸効果に対する阻害物質であることを見出した事、
- 6) St-S には銀イオンと反応して可溶性錯塩を形成する特性があり、これによつて元來熱に対して甚しく不安定な本毒素が完全に耐熱状態となることを発見した事、

7) 核酸の化学構成とその St-S 増産に対する効果性との間に密接な関係があることを明らかにし、核酸化学の研究分野へ核酸効果を指標とする生物学的検索方法を新に導入した、

などはその最重要成果といえよう。

更にこの広範な研究を深く内面的にうかがうならば、夫々の考査がユニークな発想と新知見をもつて独立しながら全体につながりあつて自ら大なる思潮に迄発展してをり、その向うところこの核酸効果に基く研究は今後生命現象の秘扉に接して更に大なる展開を示すだろうことが慇懃感知されるのである。

岡本教授の核酸効果の研究発表はいち早くも内外学者の注目するところとなり、日本では細谷教授(伝研)、江上教授(名大)、Barksdale(406医学総合研究所)等によつて、又米国では Bernheimer 一派(New York University)、Pillemer 一派(Western Reserve University)、Petermann 等によつて追試確認せられ、就中米国においては本研究を基礎とした精緻な業績が相次いで発表せられている現状である。

さて、核酸効果の発見がこの様に内外学者の注目の的となるに至つた理由の一つは勿論上記の様に、この発見によつて直接的には細菌毒素である St-S の研究が飛躍的な進展を来すに至つたことに因るのであるが、他面本研究が核酸の生化学的研究分野において更に深遠重大な意義を包蔵しているからである。即ち核酸は1871年 Miescher によつて初めて細胞核の構成成分として分離せられたのであるが、以来 Kossel, Steudel, Feulgen, Hammarsten, Levene, Gulland 等の努力によつてその化学的組成が次第に明かとなり、Polynucleotide 構成の甚だ複雑な高分子化合物であり、構成成分の Pentose の種類によつて Ribo- 及び Desoxyribo-核酸に二大別されること、動植物を通じて細胞核のみならず原形質内にも存在することなどが知られて来た。時あたかもビタミン、酵素化学を中心とする生化学は目覚ましい躍進途上にあつて、その花々しい業績の結果、生命現象を左右する

種々の酵素の Coferment (例えば Codehydrase I 及び II, Riboflavine- 磷酸, Flavine-Adenine Dinucleotide 等) が相次いで分離せられ、何れも Mono- 或は Di-nucleotide に属する物質であることが明かとなるに及んで核酸系化合物は一躍生化学者の重大関心事となつて来たのである。ところが、この様な輝かしい業績にも拘らず Polynucleotide 型核酸にあつては、これが生物学上重要な意義 (Biological Importance) を有するに違いないとは従来いろいろと推測・強調せられて来たところであるが、さてその生物学的活性 (Biological Activity) 如何という問題になると何等確たる直接的証明をもたらしたものがなく、依然として暗中模索たゞ細胞中に存在する核酸を形態学的に顕微鏡下で観察した所見から、その役割をあれこれ想像しているに過ぎなかつたのである。

岡本教授の St-S に対する核酸効果の発見は実にこの様な情勢下においてなされたのであつて、ここに初めて Polynucleotide 型核酸の近代生物学的活性研究への導火線が点火せられるに至つたわけである。降つて1944年 Avery, MacLeod & McCarty (Rockefeller 研究所)によつて肺炎双球菌の Type Transformation Factor (肺炎双球菌の型の転換を惹起せしめる化学物質) が Desoxyribo-核酸であるという遺伝生化学上劃期的な発見がもたらされるに及んで、核酸の重要性がいよいよ認識せられ、今日のように細菌学、遺伝学、ウイルス学、生化学等生物学全般を通じて核酸研究全盛の時代を現出するに至つたのである。

Bernheimer はその論著 (J. Exp. Med., 88, 149, 1948; Bact. Reviews, 12, 195, 1948) において岡本教授の核酸効果の発見を Avery 等の研究と相対比せしめて賞讃の辞を贈つてをり、又岡本教授の研究は Dubos 著: Bacterial and Mycotic Infections of Man (1952), 中村・秋葉編: 細菌学 (1955) 等の医学の教科書に明記されたるを初めとし、Phosphorus Metabolism (1954), McCarty 著: Streptococ-

cal Infections (1954), Chargaff & Davidson 編: The Nucleic Acids (1955) 等の専門書によつても広く紹介されて来たのであるが、これ等のことをもつてしても核酸効果発見の意義の重大さが推知されよう。

要するに核酸効果が発見せられたことで長年

学界の懸案であつた Streptolysin S 問題が殆ど全面的に解決せられると共に、核酸の生化学的研究分野に新機軸が打ち出されに至つたわけであるが、ここに世界の医学界に先行したこの研究が純粹に本邦において遂げられたものであることを特に強調して擧筆することとする。

## 研 究 報 告

1. Okamoto, H. :  
Über die hochgradige Steigerung des Hämolyisinbildungsvermögens des Streptococcus haemolyticus durch Nucleinsäure. I. Mitt. Jap. J. Med. Sci.,  
IV. Pharmacology, 12, 167, 1940.
2. 伊藤 亮:  
其の2. 溶連菌溶血毒の性状に就て. 日本薬物学雑誌, 28, 41, 1940.
3. Okamoto, H., Miura, K., Ito, R., und Kyoda, S. :  
III. Mitt. Versuche zur Isolierung von Streptolysin aus 1% Nucleinsäure-Bouillonkultur des Streptococcus haemolyticus. Jap. J. Med. Sci., IV.  
Pharmacology, 13, 23, 1941.
4. Ito, R. :  
IV. Mitt. Über die Bedeutung der Tetranukleotid-Konstitution der Nucleinsäure als wirksamer Faktor bei der Streptolysinbildung des Streptococcus haemolyticus. Jap. J. Med. Sci., IV. Pharmacology, 13, 85\*, 1941.
5. Ito, R. :  
V. Mitt. Versuche zur Immunisierung von Kaninchen mit hochaktiven Streptolysinpräparaten. Jap. J. Med. Sci., IV. Pharmacology, 13, 87\*, 1941.
6. 伊藤 亮:  
第6報 溶連菌溶血毒素に対し特異的に強力なる解毒作用を発揮する化学物質に就て. 日本薬物学雑誌, 30, 124, 1941.
7. Okamoto, H., Kyoda, S., und Ito, R. :  
VII. Mitt. Weitere Ergebnisse der Untersuchung zur Darstellung hochgereinigter Streptolysinpräparate. Jap. J. Med. Sci., IV. Pharmacology, 14, 99, 1941.
8. Kyoda, S. :  
VIII. Mitt. Vergleich über das Verhalten der roten Blutkörperchen des Menschen und verschiedener Tierarten gegenüber der lytischen Wirkung des Streptolysins. Jap. J. Med. Sci., IV. Pharmacology, 14, 216\*, 1941.
9. 岡本 肇・松田研斎・京田 進:  
第9報 溶連菌の1%核酸加ブイオン培養より分離せる高度純化の溶血毒素分層 (Streptolysin

- fraktion) に就ての化学的研究. 日本薬物学雑誌, **33**, 370, 1941.
10. 松田研斎:  
第10報 溶連菌溶血毒素の薬理学的研究. 日本薬物学雑誌, **36**, 171, 1942.
11. Matsuda, K. :  
ⅩI. Mitt. Beiträge zur Isolierung des Streptolysins. Jap. J. Med. Sci.,  
Ⅳ. Pharmacology, **16**, 117\*, 1944.
12. Ito, R., Okami, T., and Yoshimura, M. :  
Part ⅩII. On the Production of Streptolysin by Resting Hemolytic Streptococci  
Suspended in Nucleic Acid Solution. Jap. Med. J., **1**, 253, 1948.
13. Ito, R., Okami, T., Yoshimura, M., and Sagara, S. :  
Part ⅩIII. The Inhibition of the Production of Hemolytic Toxin of Streptococcus  
Pyogenes by o:o'-Dihydroxyazobenzene and Related Compounds.  
Jap. Med. J., **1**, 260, 1948.
14. 渡辺四郎, 池田邦武, 田上守, 中川正明:  
溶連菌の1%核酸ブイオン培養液より分離せる溶血毒素の血液白血球の機能及び形態に及ぼす  
影響に就て. 十全会雑誌, **46**, 3920, 1941.
15. 原田 孝:  
溶血毒の生体に及ぼす効果についての実験的研究.  
金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室業績集, 315, 1952.
16. 大西 淳:  
Streptolysin S 溶血に関する研究.  
第1編 家兔-, 蛙-及び鶏-赤血球に於ける Streptolysin S 溶血の顕微鏡的観察.  
第2編 Streptolysin S 溶血に影響する諸種要因に就て.  
金沢大学結核研究所年報, **10** (下), 37, 1952.
17. 宮地知男:  
Streptolysin S に対する Trypan Blue の拮抗作用の機序に関する研究.  
金沢大学結核研究所年報, **11** (下), 237, 1953.
18. 厚地千恵子, 姫野保徳, 浜田 明:  
Ag-Streptolysin-"S"-Complex の抗菌力試験. 金沢大学結核研究所年報,  
**12** (中), 1, 1954.
19. Shoin, S. :  
On the Stabilizing Effect of Silver Salts upon Streptolysin-S.  
Japan. J. Exp. Med., **24**, 13, 1954.
20. Okamoto, H. :  
Das Streptolysin, Hämatotoxin des Streptococcus haemolyticus. 1943.
21. 岡本 肇:  
核酸に因る溶血性連鎖状球菌の溶血毒素増産現象について. 細菌学の新領域,  
106頁, 1953.
22. 岡本 肇:  
核酸効果と之に基く Streptolysin-S 研究の展開. 細胞化学シンポジウム, **3**, 145, 1954.

23. 厚地千恵子, 山本恵一, 山田治郎左衛門, 金山早苗, 阪東芳雄:  
Ag-Streptolysin-"S"-Complexの抗黴試験. 金沢大学結核研究所年報, 12 (下), 107, 1954.
24. 姫野保徳:  
Dihydroxyazobenzene系誘導体の静菌状態溶連菌によるStreptolysin S産出能に及ぼす影響に就ての検索. 同上, 12 (下), 111, 1954.
25. 清水隆作:  
酵母核酸の銀塩に対する非イオン化能に就て. 薬学雑誌, 76, 158, 1956.
26. 岡本 肇:  
核酸に因る溶連菌の溶血毒増産現象に基く研究其の後の成果.  
細菌毒素シンポジウム, 1, 94, 1955.
27. 得田与夫, 山本恵一, 山田次郎左衛門, 葛葉晋:  
グリセリン抽出による肝-Ribo-核酸の分離試験. 十全医学会雑誌, 57, 1325, 1955.
28. 正印達, 得田与夫, 伊藤佐, 山本助五郎, 北川秀:  
家兎腎臓及び肝臓より分離したRibo-核酸標本の核酸効果に就て. 同上, 57, 1385, 1955.
29. 宝達 務:  
Streptolysin Sに対する正常血清の影響性に関する研究.  
第I項: 血清の抗Streptolysin S作用の機序に就て.  
第II項: Streptolysin Sの熱非働化に対する血清の防禦的影響に就て.  
金沢大学結核研究所年報, 13 (中), 195, 1955.
30. 伊藤 佐:  
Ag-Streptolysin-S-Complexの性状に就て. 十全医学会雑誌, 57, 1762, 1955.
31. 山本恵一:  
砒素-並びにアンチモン-化合物の静菌状態溶連菌によるStreptolysin S産出に及ぼす影響に就て. 同上, 57, 1804, 1955.
32. 山本 泰:  
銀塩のStreptolysin Sに対する耐熱化効果の特異性に就て. 同上, 57, 2200, 1955.
33. 山田治郎左衛門:  
第14報 単純化メジウムに於ける静菌状態溶連菌のStreptolysin S産出実験.  
同上, 58, 145, 1956.
34. 有沢和夫:  
Streptolysin Sの銀塩による耐熱化現象に対する知見補遺. 同上, 58, 54, 1956.
35. 塚本真惇:  
Streptolysin SのTrypan blue処置家兎血液像に及ぼす影響.  
金沢大学結核研究所年報, 13 (下), 91, 1955.
36. 岡本肇, 有沢和夫, 榊崎哲夫, 越村三郎, 清水隆作:  
精製Streptolysin Sと酵母核酸との紫外線-並びに赤外線-吸収スペクトル及び電気泳動に於ける比較実験.  
同上, 14(上), 1956.
37. 梅崎 伸:  
溶連菌に於ける物質代謝, 就中Streptolysin S産生に対する糖類の無関係性に就いて.

金沢大学結核研究所年報, 14 (中), 1956.

38. Hirata, R. :

Experimental Anticancer Studies. Part I. The Preparation of 6-(2'-Hydroxy-3', 5'-dibromophenylazo)-4-hexylresorcinol and Related Compounds, with Brief Reference to their Anticancer Activity. *Pharmaceutical Bulletin*, 4, 60, 1956.

39. 越村三郎, 村沢健介, 中川栄一, 上田稔, 阪東芳雄, 平田良三 :

制癌に関する実験的研究. 第2報

吉田肉腫並にエールリツヒ腹水癌に及ぼす 6-(2'-Hydroxy-3', 5'-dihalophenylazo)-4-hexylresorcinol 及び其の関連物質の影響について.

第15回日本癌学会記事, 1956.

40. Koshimura, S., Murasawa, K., Nakagawa, E., Ueda, M., Bando, Y. and Hirata, R. :

Experimental Anticancer Studies. Part III. On the Influence of Living Hemolytic Streptococci upon the Invasion Power of Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *Japan. J. Exp. Med.*, 25, 93, 1955.

41. 越村三郎, 村沢健介, 上田稔, 阪東芳雄, 平田良三, 太田孝哉, 石川正幸 :

制癌に関する実験的研究. 第4報

Hydroxybenzylidene-, Phenoxazone-, Quinone-誘導体及び諸他物質の吉田肉腫に対する影響性に就いての検索. 第15回日本癌学会記事, 1956.

## 其の他の重要な業績

### I ヒニン系誘導体に関する研究：

1930年肺炎双球菌感染に対する Ethylapoquinine を発見した。

本研究は1933年独乙の Gundel 一派により、又1934年米国の Maclachlan 一派によつて承認せられた。この Ethylapoquinine は 1935年 Sulfamine が発見される迄は最も有効な肺炎治療剤とせられていた。

### II 第四級アンモニウム塩基並びに第三級アミン類による肺炎双球菌の乱麻状長連鎖発育現象の発見：

肺炎双球菌には短連鎖形成の傾向があつて、本菌が連鎖状球菌に属せられているのであるが、その原因は長く不明であつた。これに対し 1936年第四級アンモニウム塩基並びに第三級アミン類の存在下で、肺炎双球菌が乱麻状に長連鎖発育を営む事を発見した。これは Choline, Trimethylamine 等の生体物質が肺炎双球菌に対する連鎖形成因子であることを立証したものである。この研究は Badger (1944年), Kull (1951年) の考査を経て最近 Rochford & Mandle によつて確証されるに及んでその価値が認められるに至つた。

### III 結核化学療法に関する研究：

1943~44年には o-Aminophenol 及びその酸化成績体 3-Aminophenoxazone-(2) が抗結核剤たるの特性を具有している事を発見した。

o-Aminophenol についてはその後スイスの Erlenmeyer 等が考査を進め、又米国の Crossley 及び Clapp 一派 (1952年) 並に英国の Boothroyd 一派 (1953年) は Phenoxazine 或は Phenoxazone 系誘導体を指向して広範な研究を展開している。

### IV オルトアミノフェノール系アゾ蛋白 (ツベルクリン) に関する研究：

1947年 o-Aminophenol 系 Azo-蛋白誘導体の溶血性獲得現象を発見した。これが Azo-Tuberculin の分離とその効用に関する研究へと展開した。Azo-Tuberculin は Seibert の分離した精製 Tuberculin (P. P. D.) に対比して優るとも劣らないツベルクリン皮膚反応惹起力を有する。