

# スルフォニド剤の作用機序について

平 本 実

## Intracellular mode of action of the sulfonamides.

Minoru Hiramoto

スルフォニド (以下ス剤と記す) が p-aminobenzoic acid (以下 P. A. B. A と記す) と拮抗することが明となり Woods, Fieldes の必須代謝物質説 Essential Metabolite Theory となつたが、その後その説は Sevag 等の呼吸酵素抑制説で致命的な攻撃を受けた。然し Woods 等の説は葉酸の発見されるに及んでその生成過程に於てス剤は P. A. B. A と競り合うものとして再認識された。1947年 O' Meara<sup>1)</sup> は他の方面からこの説を支持し次の如く報じてゐる。細菌は増殖に当りエネルギー源である炭素源の分解中間物産物として凡らく還元性の強い Glucoreductone  $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$  の如き反応性に富んだアルデヒドを生じこのものが一時に多量に出来ると細菌に害を及ぼすので P. A. B. A が結合して一時無害物としてプールし必要に応じてまた Glucoreductone に戻りエネルギー源となる。この際ス剤は P. A. B. A. の代りに細菌の利用し得ない縮合物を造り従つて増殖は停止する。このことを彼等は実験的に次の如く行つてゐる。

先づ Glucoreductone の液は糖とアルカリを作用させて即ち 10% 葡萄糖液 20c.c. に 20% NaOH 1c.c. を加え 77°C で 10 分間加熱させて造り次に 1cc の氷醋酸を加え冷後 P. A. B. A. を飽和させると管底に黄色の結晶が沈着するこのものを酸性の水で洗つて P. A. B. A. を除く、これが Glucoreductone と P. A. B. A. の縮合物である。

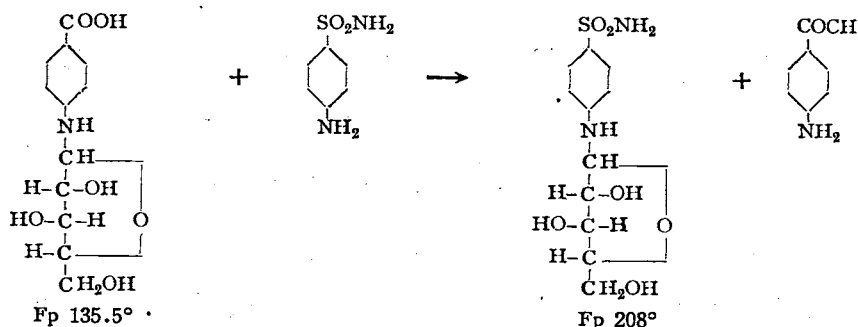
P. A. B. A. の代りにス剤例えば Sulfapyridine, Sulfathiazol を使用すればそれ等の縮合物を得る。然しスルファミンでは溶解度の関係から縮合物を単離し得なかつた。而してこの縮合物の連鎖状球菌に対する栄養発育試験から上記の如く推論の正しさを主張してゐる。

この説はス剤の作用機序を一つの化学反応を以て説明したまことに注目すべきものであるが、ス剤と P. A. B. A. の拮抗の濃度比はかなりのひらきがあるが、大体一定で P. A. B. A. 1 モルに対し S. A 1000~26,000 モルの割合<sup>2)</sup>である。O' Meara の実験竝に主張をそのまま受入れて更にこの厳然たる事実と考え合せると P. A. B. A. は Glucoreductone に対しス剤の 1000~2,6000 倍の結合力を有するものとしなければ釣り合わない。繰り返して言うなら僅かの P. A. B. A. が沢山のス剤の作用を無効にすると言うことは P. A. B. A. が Glucoreductone と非常に差のある縮合力を有すると言うことである。

然るに著者は P. A. B. A. と葡萄糖とのグルコシドとスルファミンとの実験に於て各々 1 モル宛を水溶液で加温して (アルコール液でも同じ) 次の如くスルファミングルコシドと P. A. B. A. (エーテルで抽出後確認) とに置換することを知つた。

1) Lancet ii 747 (1947); 医学のあゆみ Vol. 6 No. 1 25 抄訳

2) Diamond, Science 94, 420 (1941)



この事実は1モル宛であるから明にスルファミンがP. A. B. A. よりグルコースに対し大なる結合力を有する。この実験は対手がグルコースであつて Glucoreductone ではないから直接の証明ではないが、アミンの作用する点から見るとグルコースも Glucoreductone も何れもアルデヒドであり飛躍的な全然逆な態度は考えられぬ。

即ち Glucoreductone に対し P. A. B. A. がス剤より1000~2.6000倍の結合力を有するなどには到底承認出来ない。

尙ほ O' Meara の報告に従つてグルコースにアルカリを作用させ Glucoreductone を造り、P. A. B. A. 或はス剤を飽和して見たが、析出するものは決して結晶性のもではない。そのものは各種の有機溶剤に難溶で精製も出来ない。(縮合物なら溶剤にとけて然る可きものと考えらる)。しかもその析出物の量は僅少でもしも Glucoreductone との縮合物なら生成されるであらう Glucoreductone の量から考えるともつと沢山の沈澱を生じなければならないわけだが量は常に僅少である。念のため2,6-ジクロールフェノールインドフェノールで Glucoreductone だ

けと考えられる(反応前)ときの還元係数と P. A. B. A. 又はス剤を加えて濾液(或は上清液)の還元係数を量つてみたが殆んど差がなかつた。もし Glucoreductone が P. A. B. A. 又はス剤と結合するなら縮合物を濾過した濾液の還元係数は当然減少されねばならない。以上の結果 O' Meara の縮合物と言うものは溶解度の点から考えてグルコースをアルカリで熱した際の副生した高分子のものとの縮合物と想像され従つて精製も出来ずその様なものを使つて行つた細菌栄養試験はいゝ加減のものと言えよう。

以上の見地よりしてス剤の作用機序は Sevag 等の言う如く細菌の酵素蛋白への親和性を考えた方が質量作用の法則から言つて妥当で O' Meara の如く一つの化学反応と見ることは誤りであらう。

(昭和26年2月25日受理)

#### Summary.

The reports (O' Meara; Lancet ii 747, 1947), glucoreductone reacts as an intermedium in the intracellular mode of action of the sulfonamides, were proved incorrect conclusions.