

駆虫薬に関する基礎的研究

第14報 4-Iodothymol 並びに諸他駆虫薬の豚蛔虫筋 Succinic dehydrogenase に及ぼす影響

越山 みち子 竹尾 昭子 高村 省三

静岡薬科大学薬物学教室 (指導 林栄一教授)

(昭和37年12月8日受領)

緒言

前報においては4-iodothymol 他5種の駆虫薬の豚蛔虫筋組織呼吸能に及ぼす影響関係が検討され、それら諸物質中4-iodothymol, hexyl-resorcinol および4-(4-chlorophenylazo)-phenol の3物質が強い呼吸阻害作用を示すという知見を報告した(越山ら, 1961).

蛔虫筋の呼吸代謝過程では種々の酵素が介在するが、これら諸酵素中特に重要な位置を占めているのは succinic dehydrogenase といわれている。

由来 succinic dehydrogenase は動植物、菌、酵母および微生物などの組織細胞中に広く存在し、TCA cycle を回転せしめる酵素として生体内終末呼吸系に必須の役割を演じているものと考えられる。

しかも近時人体寄生虫体にもこの succinic dehydrogenase の存在が確認され、これに対する研究が種々の方面から進められるようになった。

著者らはこれらの諸知見を参酌しつつ、6種の駆虫薬の蛔虫筋 succinic dehydrogenase に対する影響について実験を行なった。

それらの成績について報告する。

実験方法

1. 実験材料

屠場で採取した♀豚蛔虫は37°C Bunge 液で洗滌後、孵卵器中に孵置(37°C)、採取72時間以内のものを実験に供した。蛔虫筋ホモジネートは前報記載の方法に従って作製。前報と異なるところはM/10 磷酸緩衝液のpHを7.4としたことおよびホモジネート原液は蛔虫筋1分に対して3分の緩衝液を加えて作製したことである。

2. 薬液の調製および測定法

前報の場合と全く同様にして薬液を調製し、原液(1:100), 1:1,000液および1:4,000液を実験に供した。

測定には Warburg 検圧装置を使用、恒温槽温度 37°

±0.5°C, 振盪回数 80/min., 容器は側室1個の普通型(容量 15ml). 実験は第1群として対照系, 第2群として薬物添加系の2系列に分けた。

容器内の組成

(主 室)	第1群		第2群	
	対照	基質添加	対照	基質添加
0.1M 磷酸緩衝液	2.0	1.8	2.0	1.8
0.1M KCN 液	0.3	0.3	0.3	0.3
0.01M メチレン青液	0.3	0.3	0.3	0.3
0.4M コハク酸ソーダ液	—	0.2	—	0.2
被検物質	—	—	0.3	0.3
アラビアゴム懸濁液	0.3	0.3	—	—
(側 室)				
豚蛔虫筋ホモジネート	0.4	0.4	0.4	0.4

容器内気相は空気とし、検圧計の括栓を開放したまま15分間の温度平衡後、括栓を閉じ、側室内内容を主室に混入し、以後10分間隔で酸素消費量を測定した。なお主室内で反応に与る薬液の濃度は原薬液が11倍に稀釈された状態で反応に与ることになる(すなわち薬液は1:1,100, 1:11,000, 1:44,000液に稀釈されている)。

3. 被検物質

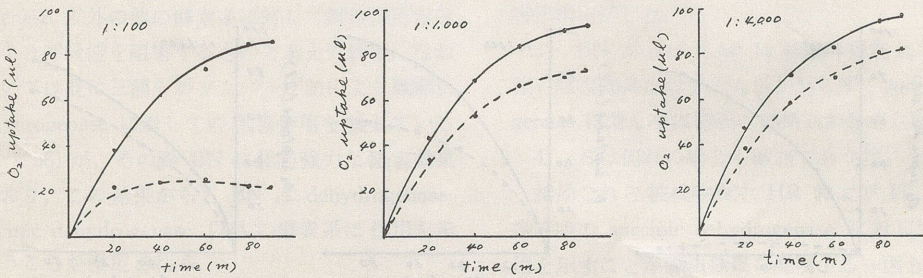
- (1) 4-iodothymol (略号 IT)
- (2) 4-(4-chlorophenylazo)-phenol (略号 CAP)
- (3) 1-bromo-naphthol-(2) (略号 BN)
- (4) thymol (略号 T)
- (5) hexyl-resorcinol (略号 HR)
- (6) Santonin (略号 S)

実験成績並びに考按

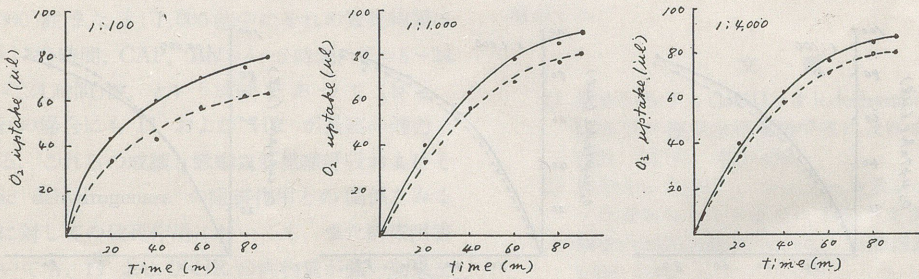
被検物質 IT, CAP, BN, T, HR および S の各種濃度液の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase activity に及

第 1 表 豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase activity に及ぼす各種駆虫薬の阻害度 (%)

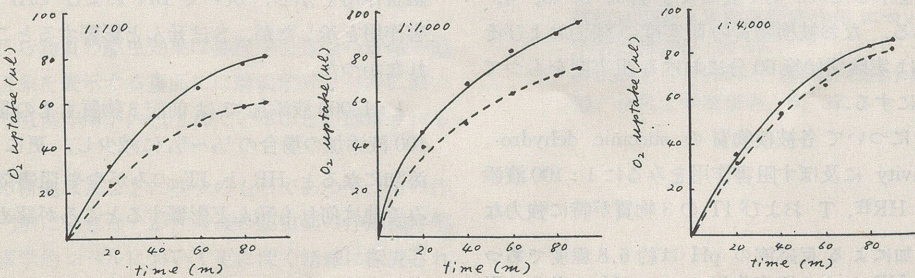
被 検 物 質	濃度および測定時間 (分)								
	1 : 100			1 : 1,000			1 : 4,000		
	20	40	60	20	40	60	20	40	60
4-Iodothymol	51.2	66.2	73.1	22.1	21.4	19.4	17.5	17.9	16.5
4-(4-Chlorophenylazo)-phenol	16.7	16.3	16.7	6.5	10.1	10.1	3.8	5.9	5.3
1-Bromo-naphthol-(2)	25.5	23.7	23.2	14.4	16.9	18.7	5.1	5.6	5.2
Thymol	89.9	92.5	93.1	24.9	22.7	20.2	5.8	4.7	4.7
Hexyl-resorcinol	92.4	99.1	98.3	22.4	27.2	29.3	17.9	21.4	22.9
Santonin	4.2	5.8	1.7	4.1	3.9	4.4	1.7	1.3	1.3



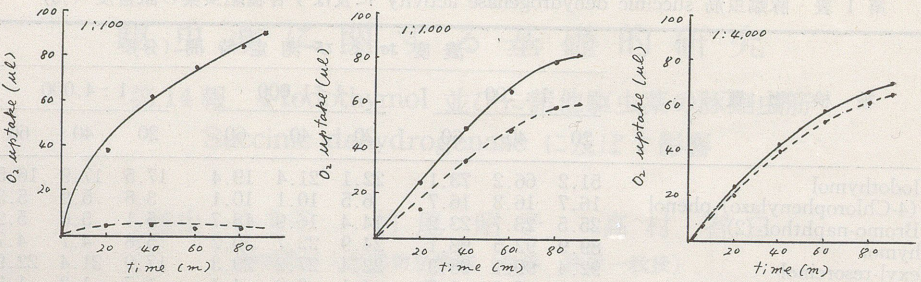
第 1 図 4-Iodothymol の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase に及ぼす影響



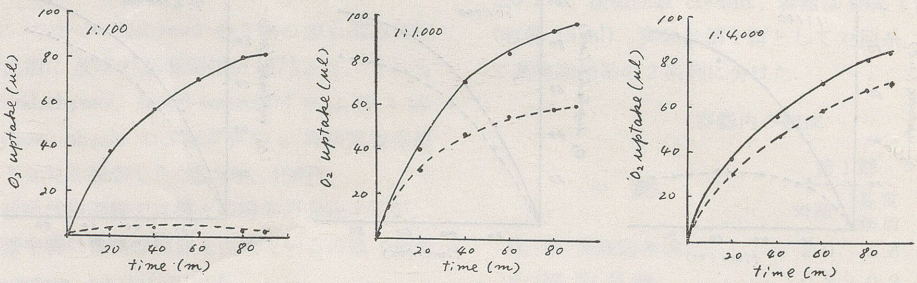
第 2 図 4-(4-Chlorophenylazo)-phenol の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase に及ぼす影響



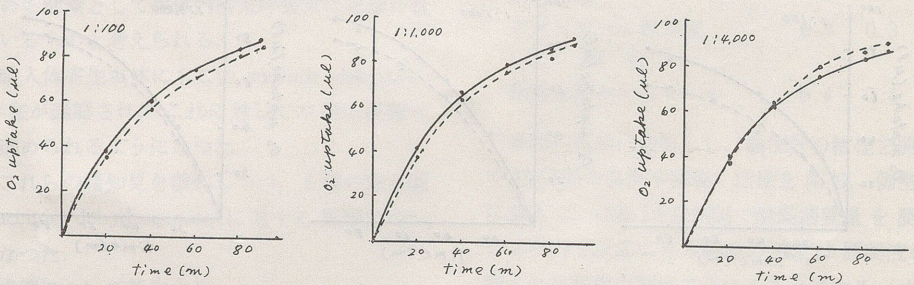
第 3 図 1-Bromo-naphthol-(2) の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase に及ぼす影響



第4図 Thymol の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase に及ぼす影響



第5図 Hexyl-resorcinol の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase に及ぼす影響



第6図 Santonin の豚蛔虫筋 succinic dehydrogenase に及ぼす影響

ぼす阻害度を示したのが第1表および第1, 2, 3, 4, 5, 6図である。なお被検物質の阻害度の強弱およびそれらの比較は実験開始後60分における阻害度をもつて論ずることとする。

今第1表について各被検物質の succinic dehydrogenase activity に及ぼす阻害作用をみるに1:100液添加の際にはHR^註, T およびITの3物質が特に強力な

註 HR 添加による反応液の pH は約6.8程度であつたので HR による阻害作用はこの pH に多分に影響されたのではないかと思う。

阻害作用を示し、次いで BN および CAP が僅少の阻害作用を示したが、Sは殆んど影響するところが認められなかつた。

1:1,000液添加では前記3物質もその阻害度は1:100液添加の場合の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ に減少し、更に1:4,000液添加になると HR と IT のみがやや阻害効果を示すのみで他は何れも殆んど影響するところが認められなかつた。

今この成績を前報の豚蛔虫筋組織呼吸に対するこれら物質の阻害作用力と相対比した場合、1:100液および

1:1,000液添加では 豚鼠筋組織呼吸 および succinic dehydrogenase の何れに対しても強力な阻害作用を示したものは HR, IT および T の 3 物質であった。また 1:4,000液添加では HR および IT の 2 物質のみが並行的阻害関係を示した。この結果から T は高濃度においてのみ強い succinic dehydrogenase 阻害作用を示すことが窺われる。

その他の BN, CAP および S は組織呼吸に対してそれぞれ相当強い阻害効果を示すにもかかわらず succinic dehydrogenase に対しては微弱な阻害効果しか示さなかつた。これらのことから、BN など 3 物質は succinic dehydrogenase 以外の他の酵素系に対して阻害作用を示すことにより呼吸能を阻害するものと考えられる。なお BN については既に三浦らがツンベルグ法により豚鼠虫筋の dehydrogenase に対しての阻害作用を検している(三浦ら, 1956)が、その際 BN に相当強力な阻害効果を認めており、この結果からも BN は dehydrogenase の中 succinic dehydrogenase 以外の酵素系に作用を示すであろうことが推定される。

今ここでこれら被検物質の豚鼠虫に対しての毒性効果をみるに、それに対しての最少致死濃度は IT, HR, CPA=1:40,000, BN=1:10,000, T=1:5,000, S=[1:1,000]註また 1:1,000 液中のその致死時間は IT, HR=1~3 時間, CAP, BN=4~5 時間, T=5~24 時間, S=[24 時間]註、という成績であつて(林ら, 1960)何れの場合にも IT および HR が最高の効力を示している。これらの成績と豚鼠虫筋組織呼吸およびその succinic dehydrogenase の阻害作用との関係とをみると豚鼠虫に対しての致死作用においても、また酵素阻害作用においても、IT および HR の両物質が強い効果を示すものであることがわかるのである。また S は駆虫効果が極めて優れているにもかかわらず、筋組織の呼吸酵素系に対して阻害作用が認められないことも興味ある所見である。

結局これら物質の駆虫効果は薬理学上亢奮→麻痺→斃死という現象を表示する裏面には酵素学的レベルにおいて代謝系の阻害作用が内包されていることが理解されるのである。

著者らの研究はまことに些少のものであつて、その作用機序の門扉に過ぎないが、今後の駆虫薬の作用機序解明には酵素学的レベルにおいて更に深く精細に探究され

註 [1:1,000] [24 時間] は 1:1,000 液において、又は 24 時間以内で無効であることを示す。

ることにより、一層その全貌が明らかにされるものと思ふ。

結 論

駆虫薬の作用機序解明の一手法として豚鼠虫筋 succinic dehydrogenase に対しての阻害効果を IT, CAP, BN, T, HR および S の 6 物質につき、Warburg 検法にて実験を行なつた。

その結果

- 1) HR および IT の 2 物質が succinic dehydrogenase に対し最も強い阻害効果を示した。
- 2) T は高濃度液の添加の際には上記物質同様強力阻害作用を示した。
- 3) BN および CAP は組織呼吸能に対してかなり強い阻害効果を示すにもかかわらず、succinic dehydrogenase に対しては微弱な効果しか示さなかつた。
- 4) S は何れの場合も微弱であつた。

結局これら被検物質中 HR および IT は豚鼠虫筋組織呼吸の succinic dehydrogenase に対して強い阻害作用を示すことが駆虫効果を発現する一因と考えられる。

稿を終るに臨み、御指導を賜つた静岡薬科大学林栄一教授に衷心より謝意を表します。

本論文の要旨は第 30 回日本寄生虫学会総会において報告した。

文 献

- 1) 越山みち子ら(1961): 4-Iodothymol 並びに諸他駆虫薬の豚鼠虫筋組織呼吸に及ぼす影響。日薬理誌, 57(4), 428-432.
- 2) 林栄一ら(1960): フェノール及びチモール系アゾ化合物のミミズ並びに動物寄生虫に対する試験管内効力試験について。日薬理誌, 56(5), 1054-1066.
- 3) 杉山富彦(1960): 4-(4-Chlorophenylazo)-phenol のミミズ及び動物寄生虫に対する影響について。日薬理誌, 56(5), 1067-1075.
- 4) 三浦孝次ら(1956): 1-ブromoナフトール-(2)の豚鼠虫筋脱水素酵素阻害作用について。金沢大学薬研報, 6, 24-27.
- 5) 池田政男ら(1955): 豚鼠虫筋脱水素酵素阻害作用。金沢大学薬研報, 5, 37.

FUNDAMENTAL STUDIES OF ANTHELMINTICS
XIV. ON THE INFLUENCE OF 4-IODOTHYMOL AND SOME
ANTHELMINTICS ON THE SUCCINIC DEHYDROGENASE
IN THE MUSCLE OF *ASCARIS LUMBRICOIDES* VAR. *SUIS*

MICHIKO KOSHIYAMA, AKIKO TAKEO & SHOZO TAKAMURA

(Department of Pharmacology, Shizuoka College of Pharmacy, Shizuoka, Japan)

In this experiment we have investigated the inhibitory action of six kinds of anthelmintics, 4-iodothymol (IT), 4-(4-chlorophenylazo)-phenol (CAP), I-bromo-naphthol-(2) (BN), thymol (T), hexyl-resorcinol (HR) and santonin (S) on the succinic dehydrogenase in the muscle of pig ascaris.

The results obtained is conclusively that :

- 1) IT and HR had a marked inhibitory effect on the succinic dehydrogenase. Also T possessed a inhibitory effect, but [the effect was a little feebler than that of IT and HR.
- 2) CAP, BN and S had a much feebler inhibitory effect on the succinic dehydrogenase.