

諸種砒素化合物のマウス肝臓 Kathepsin

作用に對する態度に就て

荻 生 研 究 室

醫學博士 吉 岡 政 七

緒 言

余は曩に Acylase^①に對する諸種砒素化合物の作用を検索し、又 Arsenobenzol 劑の空氣酸化による生成物の作用をも檢したが、引續き Gelatine を基質として窺ふた肝臓酵素液の Kathepsin 作用に對する之等物質の影響に就ての實驗を行つたので茲に報告する。余は之等化合物が Acylase に對して Aktivator としての作用を認めたが、T. Bersin^②も亦 Papain 作用に對し或種砒素化合物の Aktivator たることを稱へて居る。然し H. A. Oelkers^③は砒素が Kathepsin 作用に對しては只抑制的作用のみを有すると稱して居るが砒素劑の Kathepsin に對する作用の検索は此他には余の寡聞之あるを知らない。

實驗材料及び實驗方法

實驗動物としてフランスマウス（白色）を使用、砒素化合物としては Acylase^①による實驗の場合と全く同一のものを使用した。使用藥物の溶液の製法、酵素液の調製法、又 Arsenobenzol 溶液の酸化方法等に就ては前報告と全く同様である。又酵素液添加の藥物量並に動物に注射した藥物量は夫々含有砒素量を基準として各藥物の相當量を用ひたのである。

實驗 II に於てはマウス體重對10瓦に砒素量として 0,01mg, 0,05mg, 0,1mg を含有する各藥物量をマウス、背臀部皮下に注射を行ふた。（以下記載の注射藥物量は對10瓦量である）

實驗 I に於ては正常健康マウス肝臓を以て處理して得られた酵素液に、之を作る爲に用ひた肝臓 1 瓦に對して夫々砒素量として 0,01mg, 0,05mg, 0,1mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg の諸種砒素化合物を添加し、溶液の PH 4,5 に於て Toluol 重層の下に 37°C 孵卵器中に放置した。そして藥物添加後諸時間後に取出して其酵素作用を檢した。

基質としては Gelatine を用ひ Citratpuffer 溶液を以て PH 4,5 に調節せる 1% Gelatine 溶液 20cc 中に前記酵素液を 2cc の割合に混和し、Toluol 重層の下に 37°C 孵卵器中にて24

時間, 72時間, 120 時間消化後, 消化液 4cc に就き Formol 滴定法により酸値測定を行つた. 對照試驗として基質を含まぬ酵素液のみに依つて, 同一條件下に消化状態を檢した. 試驗直後値及び對照試驗値を引去つた 0.1n-NaOH 増加酸値ccを分解値とした事は前報 Acylase⁽¹⁾ 作用に關する實驗成績と同様である.

實 驗 成 績

I 酵素液に及ぼす諸種砒素化合物の作用 (試験管内實驗)

豫 備 實 驗

本實驗に於ける藥物作用時の好適溫度並に好適 PH を知る目的を以て豫備實驗として正常健康マウス肝臓より得た酵素液の Gelatine 分解作用状態を孵卵器の溫度 20°C, 30°C, 37°C 並に作用時の各種 PH に於て行つた結果, 第 1 表の如く PH 4.5, 37°C に於て好適條件を得たのである. 尙又本實驗によつて酵素液を作製後短時間放置する時は正常肝臓酵素液の Gelatine 分解作用に比して其作用は尙特別な變化を蒙らぬが, 放置時間 6 時間及乃至 24 時間に及ぶと少しく分解作用減弱されるものであることを知つた.

第 1 表 正常マウス肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

4 cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4.5

37℃放置時間		1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間	24 時 間	正常肝臓
消化時間	24	0.49	0.42	0.45	0.29	0.21	0.50
	72	0.60	0.50	0.52	0.34	0.33	0.63
	120	0.75	0.60	0.55	0.42	0.40	0.65

本 實 驗

今各種製劑を含有砒素量を基準として, 諸種の量を與へた場合の作用を第 2 表——第 6 表に示した.

1. 亞 砒 酸

第 2 表 亞砒酸の肝臓酵素液の Gelatine 分解作用に及ぼす影響.

4 cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費cc) PH 4.5

投與砒素 (mg) (亞砒酸mg)	消化時間	砒素劑作用 後の時間				
		1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間	24 時 間
0.01(0.013)	{ 24	0.50	0.45	0.45	0.51	0.25
	{ 72	0.57	0.50	0.59	0.58	0.27
	{ 120	0.62	0.50	0.67	0.63	0.37
0.05(0.066)	{ 24	0.45	0.50	0.51	0.43	0.27
	{ 72	0.53	0.54	0.59	0.53	0.30
	{ 120	0.53	0.55	0.66	0.53	0.34

投與砒素 (mg) (亞砒酸 mg)	消化時間	砒素劑作用 後の時間					
		1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間	24 時 間	
0.10 (0.132)	{	24	0.53	0.48	0.53	0.50	0.23
		72	0.65	0.53	0.60	0.60	0.25
		120	0.65	0.63	0.60	0.60	0.26
0.50 (0.661)	{	24	0.45	0.40	0.35	0.37	0.07
		72	0.58	0.52	0.42	0.36	0.10
		120	0.65	0.65	0.49	0.43	0.13
1.00 (1.322)	{	24	0.46	0.37	0.32	0.35	0.07
		72	0.52	0.42	0.40	0.40	0.13
		120	0.60	0.45	0.43	0.45	0.15
2.00 (2.644)	{	24	0.25	0.25	0.40	0.28	0.05
		72	0.32	0.32	0.42	0.32	0.10
		120	0.35	0.40	0.55	0.38	0.23
5.00 (6.611)	{	24	0.42	0.42	0.30	0.30	0.15
		72	0.52	0.45	0.45	0.35	0.26
		120	0.52	0.55	0.50	0.35	0.27

2. p-Aminophenylarsinsäure

第3表 p-Aminophenylarsinsäure の肝臓酵素液の Gelatine 分解作用に及ぼす影響.

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5					
投與砒素 (mg) (p-Aminophenyl- arsinsäure mg)	消化時間	砒素劑作用 後の時間	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
0.01 (0.029)	{	24	0.52	0.75	0.50	0.57	0.42
		72	0.69	0.90	0.70	0.72	0.52
		120	0.75	0.97	0.70	0.72	0.52
0.05 (0.145)	{	24	0.53	0.43	0.37	0.35	0.16
		72	0.55	0.48	0.48	0.45	0.26
		120	0.63	0.58	0.49	0.49	0.33
0.10 (0.291)	{	24	0.50	0.38	0.32	0.22	0.38
		72	0.63	0.47	0.37	0.40	0.45
		120	0.63	0.52	0.40	0.40	0.45
0.05 (1.454)	{	24	0.50	0.57	0.55	0.45	0.05
		72	0.72	0.65	0.68	0.50	0.23
		120	0.77	0.78	0.78	0.54	0.33
1.00 (2.909)	{	24	0.51	0.49	0.44	0.31	0.27
		72	0.65	0.67	0.62	0.48	0.30
		120	0.67	0.68	0.72	0.53	0.37
2.00 (5.816)	{	24	0.25	0.27	0.08	0.03	0.03
		72	0.37	0.33	0.28	0.23	0.13
		120	0.40	0.33	0.33	0.31	0.15
5.00 (14.543)	{	24	0.51	0.37	0.39	0.33	0.13
		72	0.61	0.46	0.56	0.55	0.33
		120	0.63	0.55	0.62	0.62	0.43

3. p-Oxyphenylarsinsäure

第4表 p-Oxyphenylarsinsäure の肝臓酵素液の Gelatine 分解作用に及ぼす影響.

4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (p-Oxyphenyl- arsinsäure mg)	砒素劑作用 後の時間		1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
	消化時間						
0.01 (0.029)	{	24	0.50	0.50	0.49	0.51	0.23
		72	0.68	0.55	0.51	0.57	0.33
		120	0.70	0.65	0.68	0.67	0.33
0.05 (0.147)	{	24	0.46	0.53	0.45	0.50	0.33
		72	0.47	0.47	0.53	0.50	0.47
		120	0.53	0.67	0.61	0.57	0.55
0.10 (0.293)	{	24	0.50	0.35	0.43	0.47	0.29
		72	0.61	0.51	0.55	0.57	0.34
		120	0.65	0.51	0.58	0.69	0.35
0.50 (1.466)	{	24	0.50	0.47	0.33	0.45	0.20
		72	0.57	0.55	0.42	0.58	0.25
		120	0.62	0.65	0.50	0.58	0.25
1.00 (2.933)	{	24	0.47	0.43	0.42	0.37	0.18
		72	0.52	0.55	0.52	0.45	0.25
		120	0.57	0.57	0.59	0.51	0.28
2.00 (5.865)	{	24	0.51	0.40	0.38	0.20	0.10
		72	0.63	0.41	0.48	0.28	0.19
		120	0.75	0.48	0.56	0.35	0.20
5.00 (14.663)	{	24	0.40	0.40	0.40	0.37	0.15
		72	0.45	0.50	0.53	0.55	0.25
		120	0.50	0.58	0.53	0.55	0.28

4. p-Oxy-m-Aminophenylarsinsäure

第5表 p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure の肝臓酵素液の Gelatine 分解作用に及ぼす影響.

4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (p-Oxy-m-amino- phenylarsinsäure) mg	砒素劑作用 後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
	消化時間						
0.01 (0.031)	{	24	0.55	0.40	0.52	0.35	0.16
		72	0.65	0.50	0.55	0.38	0.23
		120	0.65	0.52	0.58	0.43	0.23
0.05 (0.156)	{	24	0.50	0.47	0.50	0.40	0.10
		72	0.63	0.62	0.50	0.45	0.13
		120	0.65	0.62	0.53	0.48	0.18
0.10 (0.313)	{	24	0.50	0.48	0.50	0.40	0.13
		72	0.55	0.60	0.60	0.46	0.22
		120	0.61	0.60	0.65	0.46	0.24

投與砒素 (mg) (p-Oxy-m-amino- phenylarsinsäure) mg	砒素劑作用 後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
	消化時間						
0.50 (1.563)	{	24	0.50	0.42	0.43	0.45	0.13
		72	0.62	0.52	0.52	0.47	0.19
		120	0.62	0.52	0.59	0.47	0.19
1.00 (3.127)	{	24	0.31	0.32	0.37	0.39	0.08
		72	0.53	0.47	0.47	0.52	0.12
		120	0.57	0.47	0.57	0.52	0.12
2.00 (6.254)	{	24	0.33	0.32	0.22	0.23	0.03
		72	0.47	0.50	0.32	0.32	0.16
		120	0.48	0.55	0.33	0.32	0.16
5.00 (15.635)	{	24	0.38	0.20	0.20	0.23	0.03
		72	0.50	0.43	0.30	0.30	0.24
		120	0.50	0.43	0.30	0.30	0.24

5. p-Oxy-m-aminophenylarsinoxyd

第 6 表 p-Oxy-m-aminophenylarsinoxyd の肝臓酵素液の Gelatine 分解作用に及ぼす影響.

4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (p-Oxy-m-amino- phenylarsinoxyd) mg	砒素劑作用 後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
	消化時間						
0.01 (0.040)	{	24	0.33	0.21	0.30	0.30	0.13
		72	0.41	0.33	0.43	0.35	0.17
		120	0.41	0.34	0.48	0.39	0.23
0.05 (0.201)	{	24	0.33	0.24	0.27	0.32	0.12
		72	0.43	0.34	0.28	0.37	0.17
		120	0.45	0.37	0.40	0.37	0.23
0.10 (0.403)	{	24	0.32	0.30	0.17	0.20	0.07
		72	0.40	0.41	0.20	0.20	0.08
		120	0.48	0.45	0.22	0.23	0.13
0.50 (2.013)	{	24	0.18	0.22	0.20	0.13	0.10
		72	0.27	0.30	0.30	0.15	0.13
		120	0.30	0.30	0.32	0.15	0.13
1.00 (4.026)	{	24	0.21	0.10	0.15	0.12	0.05
		72	0.21	0.20	0.23	0.15	0.15
		120	0.34	0.22	0.30	0.22	0.22
2.00 (8.051)	{	24	0.02	0.15	0.15	0.20	0
		72	0.34	0.20	0.18	0.30	0.05
		120	0.48	0.38	0.33	0.45	0.15
5.00 (20.129)	{	24	0.10	0.05	0.08	0.15	0.17
		72	0.25	0.10	0.18	0.25	0.23
		120	0.29	0.18	0.22	0.30	0.29

II 諸種砒素化合物の皮下注射後に於けるマウス肝臓の酵素作用(生體實驗)

以下第7表——第18表に至るものは諸種化合物の作用に關して窺ふた實驗成績である。

1. 亞 砒 酸

第7表 亞砒酸注射に依る肝臟酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 (0,1 n-NaOH 消費 cc) PH 4.5

投與砒素 (mg) (亞砒酸 mg)	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
	消化時間						
0.01 (0.013)	{	24	0.88	0.55	0.70	0.74	0.95
		72	0.93	0.74	0.80	0.86	1.03
		120	0.93	0.75	0.91	0.89	1.07
0.05 (0.066)	{	24	0.70	0.90	1.08	0.95	0.66
		72	0.85	1.07	1.30	1.08	0.67
		120	0.95	1.12	1.45	1.18	0.71
0.10 (0.132)	{	24	0.95	0.80	0.89	—	—
		72	1.10	1.00	0.98	—	—
		120	1.12	1.10	1.12	—	—

2. 砒 酸

第8表 砒酸注射に依る肝臟酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 (0,1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (砒酸 mg)	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
	消化時間						
0.01 (0.019)	{	24	0.91	1.00	0.80	1.07	0.97
		72	1.18	1.02	0.99	1.28	1.12
		120	1.25	1.12	1.09	1.35	1.22
0.05 (0.095)	{	24	0.89	0.90	1.32	0.98	0.88
		72	1.02	1.05	1.42	1.05	0.95
		120	1.06	1.08	1.44	1.13	1.03
0.10 (0.190)	{	24	0.82	0.73	0.97	0.98	0.89
		72	0.95	0.82	1.08	1.12	0.93
		120	1.03	0.88	1.12	1.18	1.04

3. Kakodylsauresnatrium

第9表 Kakodylsauresnatrium 注射に依る肝臟酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 4消化液中の酸値増加 (0,1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (Kakodylsaures- natrium mg)	注射後の時間		1 時間	2 時酸	3 時間	6 時間	24時間
	消化時間						
0.01 (0.029)	{	24	0.83	0.85	0.79	0.97	0.89
		72	1.06	0.97	0.91	1.14	1.02
		120	1.06	0.97	1.10	1.14	1.14
0.05 (0.143)	{	24	0.90	1.05	1.10	1.00	0.82
		72	0.95	1.11	1.16	1.10	0.96
		120	0.95	1.16	1.25	1.12	1.00

投與砒素 (mg) (Kakodylsäures- natrium mg)	注射後の時間						
	消化時間	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間	
0.10 (0.285)	{	24	0.85	0.76	0.84	0.77	0.69
		72	0.95	0.84	0.89	0.85	0.75
		120	0.98	0.86	0.91	0.88	0.77

4. p-Aminophenylarsinsäure

第10表 p-Aminophenylarsinsäure 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH cc) PH 4,5						
投與砒素 (mg) (p-Aminophenyl- arsinsäure mg)	消化時間	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
0.01(0.029)	{	24		0.77	0.69	0.72	0.86	0.64
		72		0.92	0.90	0.89	0.90	0.77
		120		1.02	0.90	0.92	0.93	0.79
0.05(0.145)	{	24		0.83	0.80	0.88	1.12	1.08
		72		0.99	1.00	1.03	1.24	1.17
		120		0.99	1.12	1.03	1.34	1.22
0.10(0.291)	{	24		0.72	0.75	0.77	0.68	0.74
		72		0.72	0.85	0.90	0.70	0.84
		120		0.73	0.86	0.90	0.75	0.84

5. p-Oxyphenylarsinsäure

第11表 p-Oxyphenylarsinsäure 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5						
投與砒素 (mg) (p-Oxyphenylarsin- säure mg)	消化時間	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
0.01 (0.029)	{	24		0.78	0.65	0.67	0.73	0.48
		72		0.93	0.71	0.80	0.81	0.53
		120		0.98	0.83	0.87	0.81	0.60
0.05 (0.147)	{	24		0.70	0.69	0.63	0.65	0.59
		72		0.80	0.80	0.76	0.73	0.66
		120		0.92	0.81	0.76	0.73	0.69
0.10 (0.293)	{	24		0.90	1.07	1.05	0.90	0.78
		72		0.90	1.07	1.12	0.99	0.80
		120		0.90	1.07	1.14	0.99	0.80

6. p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure

第12表 p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5								
投與砒素 (mg) (p-Oxy-m-nitro-phenylarsin-säure mg)	消化時間	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間		
		0.01 (0.035)	{	24		0.81	0.93	0.91	0.98	1.01
				72		0.93	1.02	1.13	1.18	1.25
120				1.03	1.19	1.16	1.23	1.25		

投與砒素 (mg) (p-Oxy-m-nitro- phenylarsin- säure mg)	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
	消化時間						
0.05 (0.174)	{	24	0.81	0.97	0.85	0.92	0.80
		72	0.90	1.16	1.10	1.03	0.95
		120	0.90	1.18	1.15	1.07	1.02
0.10 (0.349)	{	24	0.82	1.10	0.93	0.95	1.23
		72	0.87	1.25	1.13	1.11	1.41
		120	0.94	1.32	1.18	1.15	1.50

7. p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure

第13表 p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 (0,1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (p-Oxy-m-amino- phenylarsin-säure) mg	注意後の時間					
	消化時間	1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24時間
0.01 (0.031)	{ 24	0.42	0.42	0.37	0.35	0.42
	{ 72	0.43	0.45	0.44	0.47	0.47
	{ 120	0.53	0.60	0.44	0.52	0.50
0.05 (0.156)	{ 24	0.28	0.40	0.40	0.25	0.28
	{ 72	0.43	0.45	0.53	0.40	0.38
	{ 120	0.47	0.53	0.58	0.50	0.41
0.10 (0.313)	{ 24	0.33	0.37	0.27	0.26	0.41
	{ 72	0.46	0.40	0.30	0.36	0.49
	{ 120	0.46	0.47	0.34	0.41	0.49

8. p-Oxy-m-aminophenylarsinoxyd

第14表 p-Oxy-m-aminophenylarsinoxyd 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 (0,1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (p-Oxy-amino- phenylarsin-oxyd) mg	注射後の時間		1 時間	2 時間	3 時間	6 時間	24 時間
	消化時間						
0.01 (0.040)	{	24	0.22	0.30	0.34	0.34	0.24
		72	0.30	0.43	0.45	0.49	0.29
		120	0.33	0.49	0.45	0.52	0.30
0.05 (0.201)	{	24	0.32	0.30	0.40	0.25	0.27
		72	0.42	0.37	0.52	0.33	0.34
		120	0.42	0.40	0.52	0.38	0.39
0.10 (0.403)	{	24	0.33	0.40	0.27	0.25	0.19
		72	0.38	0.46	0.39	0.30	0.22
		120	0.51	0.58	0.39	0.32	0.27

9. Arsenobenzol

第15表 Arsenobenzol 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 0,1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (Arsenobenzol mg)	注射後の時間 消化時間		1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
0.01(0.032)	{	24	0.97	0.87	0.95	1.02	0.95
		72	1.08	1.00	1.07	1.12	1.10
		120	1.08	1.00	1.08	1.13	1.10
0.05(0.160)	{	24	0.80	1.02	0.97	0.94	0.80
		72	1.05	1.17	1.07	1.07	0.85
		120	1.05	1.20	1.14	1.10	0.92
0.10(0.319)	{	24	0.95	0.84	0.93	0.77	0.72
		72	1.07	0.87	1.02	0.95	0.77
		120	1.07	0.90	1.02	0.95	0.80

10. Arsenobenzolnatrium

第16表 Arsenobenzolnatrium 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (Arsenobenzol- natrium mg)	注射後の時間		1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
	消化時間						
0.01(0.051)	{	24	0.72	0.62	0.74	0.84	0.77
		72	0.80	0.78	0.85	0.94	0.90
		120	0.84	0.81	0.85	0.97	0.92
0.05(0.254)	{	24	0.82	0.87	0.77	1.00	0.86
		72	0.90	1.00	0.89	1.15	1.04
		120	0.94	1.45	0.92	1.19	1.04
0.10(0.508)	{	24	0.64	0.85	0.92	0.90	0.83
		72	0.79	0.97	1.03	1.03	0.92
		120	0.85	0.97	1.03	1.03	1.00

11. Neoarsenobenzol

第17表 Neoarsenobenzol 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5

投與砒素 (mg) (Neoarseno- benzol mg)	注射後の時間					
	消化時間	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
0.01 (0.062)	{ 24	0.84	0.91	0.82	0.57	0.77
	{ 72	1.07	1.01	0.93	0.65	0.98
	{ 120	1.07	1.06	1.01	0.70	1.03
0.05 (0.260)	{ 24	0.62	0.82	0.83	0.82	1.02
	{ 72	0.78	0.88	0.97	0.91	1.16
	{ 120	0.80	0.90	1.00	0.97	1.20
0.10 (0.521)	{ 24	0.62	0.90	0.90	0.80	0.74
	{ 72	0.88	1.10	1.08	0.86	0.85
	{ 120	0.88	1.10	1.08	0.86	0.92

12. Myoarsenobenzol.

第18表 Myoarsenobenzal 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 費消 cc) PH 4,5					
投與砒素 (mg) (Myoarseno- benzol mg)	消化時間	注射後の時間					
		1時間	2時間	3時間	6時間	24時間	
0.01(0.052)	24	0.80	0.75	0.73	0.85	0.78	
	72	0.87	0.85	0.87	0.90	0.92	
	120	0.96	0.90	0.87	0.93	0.93	
0.05(0.262)	24	0.75	0.80	0.72	0.71	0.63	
	72	0.87	1.00	0.85	0.82	0.78	
	120	0.87	1.00	0.87	0.88	0.82	
0.10(0.524)	24	0.85	0.97	0.73	0.73	0.66	
	72	1.00	1.17	0.80	0.94	0.75	
	120	1.08	1.20	0.80	0.94	0.80	

III Arsenobenzol の空氣酸化物並に亞砒酸連續注射に依るマウス肝臓の酸素作用に就て

1. Arsenobenzol 空氣酸化物

實驗 II に使用した化合物と同様他の混合物なき Arsenobenzol を蒸溜水及び 0.1n-NaOH 溶液を以て弱アルカリ性の313倍, 625倍の稀釋溶液を攪拌曝氣酸化せしめ 2時間, 5時間及び 8時間後に夫々酸化液を採り前實驗¹⁾同様マウス體重對10瓦に砒素量 0.05mg を皮下に注射した, 注射後 1時間に於て調製した肝臓酵素液の Gelatine 分解作用は第19表の如き結果を示した. 313 倍稀釋濃度の酸化液を注射した時, 短時間酸化の場合, 分解作用最も悪く正常肝臓に比して著しく抑制的に作用するを認めたが, 其後酸化時間經過と共に少しく分解値の回復を示した. 又 625 倍稀釋度に於て酸化長時間のものを注射した場合には注射後短時間後には分解作用は低い, 時間の經過と共に分解漸次大きくなり, 酸化時間 8時間となつて初めて正常肝臓酵素作用以上の分解値を現した. 即ち Acylase 作用に於て觀察したものと同様 Arseno- 化合物の酸化による作用變化的研究上に興味ある實驗成績を示した.

第19表 Arsenobenzol 空中酸化物 (As 0.05 mg) 注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用.

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4,5		
酸化時の稀釋濃度	消化時間	酸化時間		
		2 時 間	5 時 間	8 時 間
313 倍	24	0.18	0.20	0.28
	72	0.18	0.25	0.40
	120	0.18	0.25	0.43
625 倍	24	0.30	0.40	0.58
	72	0.35	0.45	0.76
	120	0.40	0.50	0.76

2. 亞 砒 酸

亞砒酸の少量即ちマウス體重對10瓦に砒素量として 0.01mg を皮下注射後 1 週間に亘り肝臓酵素液の Gelatine 分解に及ぼす影響を探索した所が、第20表の如く注射後 3 日に最高分解値を發現し、其後次第に減弱 1 週間後には正常肝臓の分解程度に復するが如き傾向である。

又毎日 0.01mg 皮下注射を行ひ 1 週間後の酵素液に就て其分解作用を觀た所、消化24時間後に於て既に著明に其作用の現れることを觀察した。消化時間更に長きも分解値には大差ないものの様である。

第20表 亞砒酸注射に依る肝臓酵素液の Gelatine 分解作用。

		4cc 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH 消費 cc) PH 4.5					
消化時間	注射後の日數	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日
							毎日1回注射 1 週間後
24		0.88	0.98	0.86	0.72	0.75	0.70
72		1.02	1.15	0.98	0.75	0.75	0.78
120		1.04	1.22	1.08	0.80	0.80	0.78

總 括 及 び 考 察

以上の實驗成績から觀ると正常健康マウス肝臓酵素液に含有砒素量を基準として、互に相當する様な量の諸種砒素化合物を作用せしめ、一定時間後に其の酵素液の Gelatine 分解作用に及ぼす各化合物の影響を比較的に觀察した結果、亞砒酸は余の實驗範圍では投與砒素量の大小によりあまり逕庭はなかつたが、一般に酵素作用を抑制するらしく特に藥物作用後長時間の後、即ち24時間後に於て此傾向が明に認められた。毒性に於ては亞砒酸より遙に弱い p-Aminophenylarsinsäure は之を少量添加した時、酵素作用を少しく促進するが如く見受けられたが著明なものではない。そして作用時間の経過と共に酵素の分解能は著しく減弱するものゝ様である。毒性のやゝ強い p-Oxyphenylarsinsäure は其作用後 1 時間の酵素液に於ては其分解能が正常肝臓の程度であるが、藥物作用時間長きに至る時は酵素作用に對し抑制的となることを知つた。更に又上記諸物質に比して毒性の非常に弱い p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure は in nitro の實驗で大した作用を酵素に及ぼさなかつた。只大量作用後一定時間後急に酵素液の分解値を低下するのを認めた。しかし p-Oxy-m-aminophenylarsinoxid は其毒性極めて強いものであるが酵素液に對しても其作用を抑制する傾向は強いものであつた。

要するに in vitro に於ける實驗、即ち諸種の砒素化合物を肝臓酵素液に添加した溶液の Gelatine 分解を觀た所、僅に p-Aminophenylarsinsäure の場合其一定量以上を長時間作用せしめる時、少しく促進的に働くを觀た外は毒性の強弱、化學構造の變化に關らず、砒素化合

物の多くは肝臓中の Kathepsin 作用に對して抑制的に働くのみであつた。砒素劑の種類並に作用時間の長短によつて抑制の程度は一樣でないことは上述の通りである。

著者は *in vitro* に次ぐに *in vivo* の實驗を行つた、即ちマウスの皮下に砒素化合物を含有砒素量を基準として互に相當する量を注射し、注射後諸時間後に於ける同動物肝臓より得たる酵素液に就き Gelatine 分解作用の強弱を窺ふて Kathepsin 作用に及ぼす各種砒素劑の化學構造の相違による影響の相違を検討したのである。其結果亞砒酸は *in vitro* に於て酵素作用を抑制する傾向を示したが、生體實驗にては常に酵素作用を賦活し、大量を注射して實驗動物が死を來す様な場合に於ても肝臓酵素液の Gelatine 分解作用を亢進する成績を示した。更に砒酸に於ては其毒性弱く亞砒酸に比し大量の砒素を注射し得ると共に酵素作用促進能は更に甚だ顯著で余が實驗範圍に於ては亞砒酸に比し一層大なるを觀察した。毒性更に弱き Kakod-ylsauresnatrium は砒酸には及ばぬが依然酵素作用の賦活を示し、Phenylarsinsäure に就て觀れば p-Aminophenylarsinsäure 及び p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure は尙酵素作用の促進を示した。殊に好適量注射後一定時間後に於て著明であつた。然し上記の化合物に比すれば其作用稍々劣る。p-Oxyphenylarsinsäure は更に促進作用弱きも尙其傾向がある。所が p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure は毒性が非常に弱いものであるが酵素作用に對しては相當に強い抑制作用を及ぼすこと、毒性の非常に強い p-Oxy-m-aminophenylarsinoxid と同様であつた。尤も後者に於ては抑制作用は前者より一層強力である。

次に Arsenobenzol, Arsenobenzolnatrium, Neoarsenobenzol, Myoarsenobenzol の四種の Arseno-化合物に就ての實驗を觀ると化合物の異なると共に多少の作用強弱、作用發現の遲速に相違があるが何れも Kathepsin 作用に對し Aktivator として作用する事を認めた。

次に Arsenobenzol 溶液の空氣酸化物注射に依るマウス肝臓の Gelatine 分解に及ぼす結果は酸化時の稀釋濃度の小なる場合又酸化短時間なる程 Gelatine 分解作用の抑制度強く酸化の進むに従つて漸次其作用は少くなる。即ち酸化の程度により其の作用を異にする事實を認めた。

又亞砒酸の少量を動物に投與すると注射後比較的長時日 Gelatine 分解作用に影響を及ぼし、又少量を連續的に注射した時、動物の肝臓酵素液は賦活される。

以上の實驗成績から推論すると Gelatine を基質として、マウス肝臓中の Kathepsin 作用に對する砒素化合物の作用を窺ふた所一般に *in vitro* の實驗に於ては H. A. Oelkers³⁾の稱する如く、各化合物は著しい影響を及ぼさないか、或は抑制的に作用を示した。然しながら生體內實驗に於ては砒素劑は其化學構造の相違により、或は促進的に或は抑制的に働くものである

ことを知つた。そして同じく促進又は抑制を示すものでも製劑如何によつて作用に強弱がある。化學構造から觀て亞砒酸、砒酸、Kakodyl-酸化合物並に Arseno-體は一様に酵素作用を促進したが、Phenylarsinsäure に於ても他のものは促進的に働くのに只 p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure 丈が抑制的であつた。之等の關係は余が曩に行ふた Acylase 作用に對する砒素化合物の作用と甚だ近似なものである。只 p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure は Acylase 作用に對して賦活作用が甚だ不著明であつたが抑制することはなかつた。けれども Kathepsin に對しては抑制的に働いた。Phenylarsinoxid は Acylase の場合と同様常に著明な抑制作用を與へた。Phenylarsinsäure が Phenylarsinoxid に變つた爲に作用に變化が來た事は勿論之を認めなくてはならぬが、其外に p-Oxy-m-amino と云ふ原子團が酵素作用に對して特殊の抑制的影響を及ぼすことをも考へなくてはならぬではあるまいか、此點は曩に近藤⁽⁴⁾及び董⁽⁵⁾が Arsenobenzol 體の空氣酸化物の藥物作用に關連して考察した所と共に興味深いものである。

Arsenobenzol 溶液の空氣酸化物注射による肝臓 Kathepsin に對する作用は酸化の初期生成物質に於ては酵素作用の抑制度最も大きく酸化の進むに従ひ抑制度は次第に減弱され、一定時間後には完く如此作用を失ふ、即ち酸化の程度により其作用を異にした。此等の關係は Acylase に於ても近似の成績を得たことは既に報告して居る。従つて Acylase 作用の場合と同様空氣酸化に於ては先づ Phenylarsinoxid の生成を想起せしむる。

亞砒酸の少量を毎日連續注射し一週間に亘つて觀察した結果著明に動物肝臓の Kathepsin 作用の促進するに至ることも Acylase 作用に關する結果と一致して居る。

結 論

- 1) マウス肝臓酵素液に對して諸種の砒素化合物は直接 in vitro に作用せしめた時は、あまり Kathepsin 作用に影響しないか又は抑制的に働く、けれ共 in vivo の實驗即ち動物體に之等物質を注射して後諸種時間に採取した場合には、その肝臓酵素液の Kathepsin 作用は多くの砒素化合物によつて促進されるが、然し少數に於ては抑制的に働くものもある。
- 2) Arsenobenzol の空氣酸化物は Kathepsin 作用に抑制的に作用する。そして其作用は溶液の酸化の程度と共に程度を異にする。
- 3) 亞砒酸の連續投與の場合も Kathepsin 作用は促進された。

文 獻

- 1) 吉岡：日本藥物學雜誌 **31**, 289 (1941),
- 2) Bersin：Zeitscher. f. Physial. Chemie **222**, 177 (1933).
- 3) Oelkers：Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **184**, 276 (1937).
- 4) 近藤：日本藥物學雜誌 **27**, 235, 324 (1939), **28**, 1 (1940).
- 5) 董：日本藥物學雜誌 **33**, 161 (1941).