

Acyl-3-amino-4-oxyphenylarsinsäure の酵素 並に滲に對する態度に就きて

醫學士 市岡冬太郎

Atoxyl のアミノ基に Acetyl 基を添加すると、安定度の上昇とともに、毒性の減弱を來すを以て、Acetylaminophenylarsin 酸 (Arsacetin) 又 Acetylaminooxyphenylarsin 酸 (Spirocid) の如き誘導體が、實際に治療醫學上用ひられて居る。

F. Blumenthal 又 E. Jacoby (1909)⁽¹⁾ は Acetylatoxyl の家兎皮下注射後、その尿に就きて、直接 α -Naphtol 試験を行ふも陰性にして、鹽酸煮沸加水分解後始めて、その陽性を見たるを以て、Acetylatoxyl (Acetylatoxylsaures Quecksilber) の如きは體內にては鹼化される事なく、そのまゝ尿に排泄されるものにして、一定動物に對する毒力低減の理由は茲に在りと述べて居る。多くの動物例へば犬の如きも Atoxyl には甚だ敏感であるが、Arsacetin は之を多量に堪え得る。然し人間に於ては何等毒力減弱を見ず、寧ろその増強の傾向ありと言ふ。馬又モルモットに對しては Atoxyl 又 Arsacetin は同様に毒力を示すを以て、Cherpat (1923)⁽²⁾ は此等動物に於いては、體內にて、Acetylderivat が水解されて、Atoxyl に變化する爲めならむと推論して居る。消化液又組織浸出液中に Acylamino 酸を水解する酵素作用の存する事は既に知られて居る所なるも、Aminophenylarsinsäure のかゝる誘導體に就いては未だ報文がない。毒性如何の如き實際問題のみならず、酵素作用の特性の上からも興味ある問題として、茲に二三の Acylaminooxyphenylarsinsäure の種々酵素作用に對する態度如何を觀察した。腎中には強力なる Acylase 作用(廣義)例へば Histozyzm, Sulfopeptidase 又 Halogenacylase 等の存在が明にされて居る(1929,⁽³⁾ 1934,⁽⁴⁾ 1936,⁽⁵⁾ 1937.⁽⁶⁾)。試験には豚又馬の腎、肝、脾又小腸粘膜潰浸液を使用した。PH は 6.5, 7.0 又 7.5 に就きて 37° 消化試験を試みたるも、酸値増加又 α -Naphtol 試験を檢査するに Chloracetyl 誘導體の外何れも陰性に了つた。尙滲の影響を檢査したるに 0.1 n-NaOH は殆んど影響なく、Normalalkali 使用の場合のみ、37° に於いて著明なる分解陽性成績を觀察した。茲に Acetylaminooxyphenylarsin 酸のかゝる酵素作用に對する抵抗を以て、その毒力減弱の一理由として考へ得ると思ふ。

實 驗 部

基質: Acetyl-, Benzoyl- 又 Chloracetyl 誘導體は各、その Chlorid を Aminooxyphenylarsin 酸曹達鹽溶液に、滲反應の許に作用せしめ作製せり。收量は 90 % 以上にして、何れも煮沸水よ

再結晶す。α-Naphtol 試験は何れも陰性なり。

り分析：Acetylaminooxyphenylarsinsäure

0.0575 g: 消費 n/50 SO₄H₂ 量 10.15 ccm (Kjeldahl 法) 計算値 N = 5.09 % (C₈H₁₀O₅NaS)
實驗値 4.94 %.

分析：Benzoylaminoxyphenylarsinsäure.

0.0549 g: 消費 n/50 SO₄H₂ 量 7.20 ccm (Kjeldahl 法) 計算値 N = 3.90 % (C₁₃H₁₁O₅NaS Na) 實驗値 3.69 %.

分析：Chloracetylaminooxyphenylarsinsäure (225—6°)

0.0568 g: 消費 n/50 SO₄H₂ 量 9.00 ccm (Kjeldahl 法) 計算値 N = 4.53 % (C₈H₉O₅NaS Cl)
實驗値 4.44 %.

酵素分解試験：0.05 Mol 基質曹達鹽を調節液を以て 20 ccm となし、PH 6.5, 7.0 又 7.5 に調節す。酵素液としては、粘膜又は組織荊の 6 倍容量グリセリン水(50 %) 漬浸液を、各試験液 20 ccm に就き 6 ccm 宛添加混合し、トルオール重層下のもとに 37° に一定時消化せしめ

第 1 表 豚臓器組織並に小腸粘膜の作用

基 質	時間	4 ccm 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH)											
		脾			小 腸 粘 膜			肝			腎		
		PH											
		6.5	7.0	7.5	6.5	7.0	7.5	6.5	7.0	7.5	6.5	7.0	7.5
Acetylaminooxyphenylarsinsäure	24 72	0 0	0 0	0 0	0 -0.01	0 -0.01	0 0.02	0.02 0.02	0.03 0.03	0.01 0.01	0 0	-0.02 -0.02	0 0
Benzoylaminooxy - phenylarsinsäure	24 72	0 0	0 0	0 0	0 -0.01	0 -0.04	0 0	0 0	0 0	0.02 0.02	0 0	-0.02 -0.02	0 0

第 2 表 馬臓器組織並に小腸粘膜の作用

基 質	時間	4 ccm 消化液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH)			
		脾	小腸粘膜	肝	腎
		PH			
		7.2	7.2	7.2	7.2
Acetylaminooxyphenylarsinsäure	24	-0.07	-0.08	0	0.01
	72	0	0.02	0	0.01
Chloracetylaminooxyphenylarsinsäure	24	0.31	0.35	0.39	0.34
	72	0.32	0.41	0.51	0.44
Benzoylaminoxyphenylarsinsäure	24	-0.16	0.01	0.03	0.24
	72	-0.13	0.01	0.03	0.24

第3表 0.1 並に 1 n-NaOH の作用

基 質	時間	4 ccm 溶液中の酸値増加 (0.1 n-NaOH)	
		0.1 n-NaOH 試験	n-NaOH 試験
Acetylaminooxyphenylarsinsäure	24	0	1.12
	72	0.02	2.05
	120	0.22	—
Chloracetylaminooxyphenylarsinsäure	24	0.20	1.25
	72	0.24	1.31
	120	0.29	—
Benzoylaminooxyphenylarsinsäure	24	0	0.76
	72	0	1.10
	120	0	—

酸値増加を滴定す。對照試験として、酵素液のみの酸値増加を滴定し之を差引きたるものを表に示す。

試験終了後殘液に就き α -Naphtol 試験を行ひたるに Chloracetyl 誘導體の分解試験殘液は僅に陽性なりしも、他は陰性なり。

滴分解試験：0.001 Mol 基質を 40 ccm 0.1 又 1-n-NaOH 中に溶解し 37° に、一定時放置し、其液中の酸値増加を滴定し、又 α -Naphtol 試験を行ふ。Normalalkali 使用の場合のみ α -Naphtol 試験陽性なり。

文 獻

- (1) F. Blumenthal u. E. Jacoby (1909), Biochem. Z., **16**, 20.
- (2) Cherpai (1923), Arch. Med. Mil., **79**, 501. Handb. d. Chemotherapie (v. Fischl u. H. Schlossberger) 404 (1934).
- (3) H. Kimura (1929), J. of Biochem., **10**, 207.
- (4) S. Ōtani (1934), Acta schol. med. univers. imp. Kioto., **17**, 163, 170, 175, u. 182.
- (5) H. Mayeda (1936) 同上, **18**, 199 u. 205.
- (6) 冬岡市太郎 (1937) 化學研究所講演集 **7**.