

Disulfiram (Tetraethylthiuramdisulfide) ならびに その類似化合物の Xanthine Oxidase および Catalase にたいする影響

昭和35年2月11日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

松 岡 義 忠

Effects of Disulfiram and Its Related Compounds on the Activity of Xanthine Oxidase and Catalase

Yoshitada Matsuoka

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. Jiro Akabane)

1949年 Jacobsen^①らにより Disulfiram の慢性アルコール中毒症にたいする応用が報告されてから、その臨床成績ならびに薬理作用に関してはかなり多くの報告^{②③}がおこなわれている。

Disulfiram を与えられた生体は Alcohol にたいする耐性の低下がみられ、事後の Alcohol 摂取によりいわゆる「Disulfiram-Alcohol Syndrome」をひきおこす。このさい、血中に Alcohol 中間代謝産物としての Acetaldehyde の濃度が異常に上昇し、Alcohol のみ与えられたコントロール時に比して数倍ないしは十数倍にも達する。このことは内外の研究者^{④⑤}によりひとしくみとめられており、「Disulfiram 作用」の本態は主として生体内 Alcohol 酸化の第二段階すなわち Acetaldehyde から酢酸への酸化過程の抑制にもとづく Acetaldehyde の体内異常蓄積によるとかんがえられている。このことは当然 Disulfiram の Alcohol 酸化過程に与る酵素系、なかんづく第二段階に与る酵素系にたいする作用が問題となってくる。かかる方面の研究も Richert et al.^⑥その他の研究者^⑦により発表されている。

生体内で Alcohol 酸化の第二段階に関与している酵素としては Xanthine Oxidase, Aldehyde Oxidase, Carboxylase および Mutaase などがあげられており、いづれも主として肝臓にあつて生体内 Acetaldehyde 酸化に重要な役割を演ずるものである。なかでも Xanthine Oxidase はイヌ、ハトを除く大低の動物の肝臓に存在し、生体内 Aldehyde 酸化に重要な位置をしめるものである。本酵素は Horbaczewski^⑧らにより Hypoxanthine, Xanthine を尿酸に酸化する酵素として発見されたものであるが、その後

の研究により、さきに Schardinger によりみとめられた Aldehyde 酸化酵素 (Schardinger 酵素) と同一物であることが判明した。今回の実験では酵素材料にラット肝を、基質に Xanthine を用いた in vitro の反応系へ Disulfiram ならびにその類似化合物を添加して Xanthine Oxidase による Xanthine 酸化にたいする影響を観察した。

さきに伊吉美ら^⑨はウサギで Disulfiram ならびにその類似化合物の in vivo での Alcohol 代謝にたいする作用、なかんづく体内 Acetaldehyde 異常蓄積作用について報告した。

一方、Catalase の Alcohol 代謝における役割については研究者^{⑩⑪}により意見の一致をみない点もあるが、少なくとも代謝過程の一部には関与しているとかんがえられる。今回は血液 Catalase にたいする Disulfiram ならびにその類似化合物の作用についても実験をこころみた。

実験材料および実験方法

1. 酵素材料……Xanthine Oxidase の実験には体重 100g 前後の雌雄の健康ラットをもちいた。なお、Miller^⑫によると低蛋白食またわ無蛋白食により飼育したラット肝には Xanthine Oxidase の減少がみられるので、飼育には意をもちい栄養状態の良好なものをもちいるに努めた。かかるラットを実験直前に断頭屠殺して肝をとり出し、冷純水を加え Potter-Elvehjem ホモジナイザーをもちいてホモジナイズ (冷時) し、1cc 中 160mg の組織を含有するホモジネートを調製した。Catalase 実験には酵素材料として、採血直後のウサギ血液を冷純水にて 100 倍に稀釈してもちいた。

2. 被検薬物

Disulfiram (Tetraethylthiuramdisulfide, TETD),
 Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD)
 Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM),
 Sodium diethyldithiocarbamate (SDEDC),
 Sodium dimethyldithiocarbamate (SDMDC),
 Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEDC),
 Zinc di-n-butyldithiocarbamate (ZDBDC),

Copper diethyldithiocarbamate (CDEDC),
 Dibenzothiazyliddisulfide (DBTD),
 Diphenylguanidine (DPG),
 Thiocarbanilide (TC) および Cyanamide
 の12種の薬物であり, 化学構造式は表1に示す。これ
 らの中には難溶性のものが多く, ホモジネートに添加
 するときは最終濃度M/100となるようにホモジナイズ
 操作中に加えた。

表 1. 実験にもちいた薬物

Tetraethylthiuramdisulfide (TETD)	$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{S} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{S} - \text{C} - \text{N} \langle \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD)	$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{S} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{S} - \text{C} - \text{N} \langle \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM)	$\begin{array}{c} \text{S} \quad \text{S} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{C} - \text{N} \langle \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Sodium diethyldithiocarbamate (SDEDC)	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{Na} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$
Sodium dimethyldithiocarbamate (SDMDC)	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \text{Na} \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEDC)	$\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right]_2 \text{Zn}$
Zinc di-n-butyldithiocarbamate (ZDBDC)	$\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C}_4\text{H}_9 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array} \right]_2 \text{Zn}$
Copper diethyldithiocarbamate (CDEDC)	$\left[\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5 \rangle \text{N} - \text{C} - \text{S} - \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right]_2 \text{Cu}$
Dibenzothiazyliddisulfide (DBTD)	
Diphenylguanidine (DPG)	
Thiocarbanilide (CT)	
Cyanamide	NH_2CN

表 2. Xanthine Oxidase Activity 測定にもちいた反応系

	I	II	III	IV
主 室	Phosphate Buffer (pH 7.4) Homogenate	Phosphate Buffer (pH 7.4) Homogenate (薬物添加)	Phosphate Buffer (pH 7.4) Homogenate	Phosphate Buffer (pH 7.4) Homogenate (薬物添加)
側 室	H ₂ O	H ₂ O	Xanthine 液	Xanthine 液
副 室	KOH	KOH	KOH	KOH

恒温槽: 37°C, ガス腔: 空気

3. 実験操作……Xanthine Oxidase Activity の測定には大体 Axelrod-Elvehjen¹⁰⁾の方法にしたがい, Warburg の装置にておこなった。測定にもちいた反応系は表2のごとくで (I) でホモジネートの Endogenous Respiration (E. R.) を, (II) で E. R. にたいする被検薬物の影響を, (III) で E. R. と基質たる Xanthine の酸化による O₂ 吸収をあわせ測定し, (IV) で (III) にたいする被検薬物の影響を観察している。なお実際の測定は tip 後, 20分間隔で180分間にわたりおこなった。Catalase Activity の測定は H₂O₂ 分解による O₂ 放出を Warburg 法により測定した。測定は4分間隔で30~50分間にわたりおこなった。

実験成績

1. Xanthine Oxidase にたいする作用

各薬物についてえられた成績は表3および図1~10に示す。表および図に示すように, いづれの実験でも肝ホモジネートの E. R. がかなり大であり, Xanthine の添加による O₂ 吸収との差が比較的すくなく, この点成績の判定にはいくぶん困難が感ぜられたが, Xanthine 添加による O₂ 吸収は時間の経過とともに直線的に上昇するが, E. R. のそれはしだいに横這いの傾向をしめしてくる。したがって測定開始後80~100分にいたると, 両者のあいだにはつきり差がでてくる。このような理由もあるので, 前記の4つの反応系をつくり, Xanthine Oxidase と E. R. にたいする作用を区別して観察した。

TETD は Xanthine 酸化による O₂ 吸収を著明に抑制し, 単位時間の O₂ 吸収量は約 $\frac{1}{2}$ に減少する。また, E. R. もかなり抑制され, TETD 添加のさいは約100分をすぎる頃から O₂ 吸収はきわめて緩徐となり停止の傾向をしめす (図1)。TMTD も TETD とほぼ同程度の Xanthine Oxidase ならびに E. R. の抑制をしめす (図2)。TMTM は Xanthine Oxidase,

図1 TETD の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

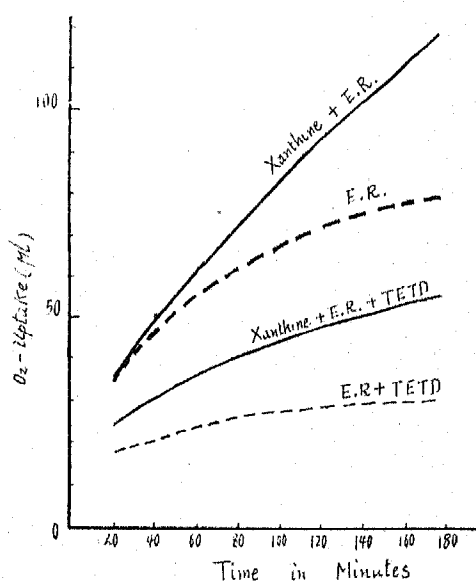


図2 TMTD の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

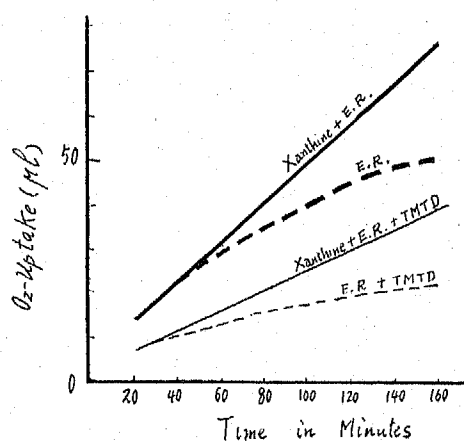


表 3. Xanthine Oxidase ならびに Endogenous Respiration にたいする作用

測定反応系	測定時間 (分)								
	20	40	60	80	100	120	140	160	180
E. R.	33.8	48.7	56.8	59.6	67.3	71.2	73.8	77.1	77.6
E. R.+TETD	17.2	20.3	23.8	26.4	26.8	28.3	29.4	29.5	29.9
E. R.+Xanth.	33.8	49.4	60.8	69.0	83.3	90.8	99.9	108.3	118.5
E. R.+Xanth.+TETD	23.2	32.2	38.2	39.9	46.1	48.0	50.7	53.9	57.8
E. R.	11.7	22.4	27.8	34.0	39.8	45.1	48.4	50.5	
E. R.+TMTD	5.7	9.3	12.3	16.0	17.7	19.5	21.2	22.4	
E. R.+Xanth.	12.0	23.7	33.3	43.5	54.3	63.4	69.7	78.1	
E. R.+Xanth.+TMTD	6.6	12.5	17.0	23.5	29.9	33.3	36.9	39.9	
E. R.	20.0	30.1	35.7	41.1	45.5	51.4	55.6	59.3	
E. R.+TMTM	8.3	9.7	11.9	14.4	15.6	16.5	17.5	17.7	
E. R.+Xanth.	21.3	30.4	36.6	49.5	61.0	70.1	85.2	99.5	
E. R.+Xanth.+TMTM	11.0	13.8	12.9	20.5	25.5	25.7	27.2	30.9	
E. R.	22.9	32.2	39.2	44.5	48.3	53.8	57.9	60.9	62.1
E. R.+SDEDC	17.5	23.4	27.7	31.6	33.3	34.9	36.2	38.3	39.1
E. R.+Xanth.	26.5	38.5	50.0	55.0	62.0	69.8	75.1	80.1	86.4
E. R.+Xanth.+SDEDC	26.4	33.2	43.8	49.1	52.1	59.6	63.2	68.7	73.5
E. R.	22.4	33.4	46.4	54.6	62.8	70.0	76.6	80.0	81.5
E. R.+SDMDC	14.5	23.3	32.9	36.6	41.7	45.3	49.0	54.0	55.6
E. R.+Xanth.	23.5	41.6	53.5	64.6	76.2	83.8	90.8	97.3	108.6
E. R.+Xanth.+SDMDC	21.6	37.8	53.0	55.5	64.4	67.7	71.1	75.6	81.9
E. R.	16.1	26.0	33.7	41.4	48.5	52.0	55.3	57.0	
E. R.+ZDEDC	8.8	11.7	14.2	18.1	20.5	22.1	23.1	23.9	
E. R.+Xanth.	17.1	29.0	39.1	48.6	58.2	68.5	84.9	94.8	
E. R.+Xanth.+ZDEDC	13.2	18.8	21.9	26.9	29.6	32.2	37.4	39.7	
E. R.	23.8	35.0	41.5	49.8	54.4	56.9	59.8	51.7	63.1
E. R.+CDEDC	16.4	25.5	30.6	36.1	40.2	43.1	44.9	46.3	47.8
E. R.+Xanth.	24.8	37.9	46.6	57.0	64.4	69.5	79.0	85.7	94.6
E. R.+Xanth.+CDEDC	22.5	35.9	43.6	49.0	55.2	58.5	66.8	70.8	77.4
E. R.	17.3	32.1	37.7	45.0	50.4	54.1	57.2	58.4	60.5
E. R.+DBTD	17.0	27.5	33.9	40.3	48.7	52.1	54.1	57.7	58.4
E. R.+Xanth.	16.4	34.8	41.7	50.5	61.8	65.1	75.4	81.8	91.3
E. R.+Xanth.+DBTD	17.2	32.4	39.6	45.8	54.0	56.6	64.0	68.6	75.6
E. R.	14.1	21.6	28.2	34.0	39.0	42.7	44.1	45.2	45.6
E. R.+TC	11.4	17.4	22.4	27.4	30.5	35.2	36.6	38.6	39.9
E. R.+Xanth.	17.5	28.7	36.1	46.5	52.7	60.2	69.6	75.6	85.7
E. R.+Xanth.+TC	19.0	30.1	38.0	47.0	54.1	61.0	68.8	73.1	80.4
E. R.	25.9	36.3	43.0	50.4	54.2	57.6	58.1	60.7	61.8
E. R.+Cyanamide	19.1	25.4	31.3	36.7	39.2	41.0	42.3	44.3	45.7
E. R.+Xanth.	31.6	46.1	60.4	70.6	83.7	98.0	112.0	127.0	134.5
E. R.+Xanth.+Cyan.	26.0	39.6	51.5	60.6	72.1	79.5	88.6	101.5	110.5

数値は酸素吸収量 (μl) を示す。いずれも2~4回の実験値の平均である。

図3 TMTM の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

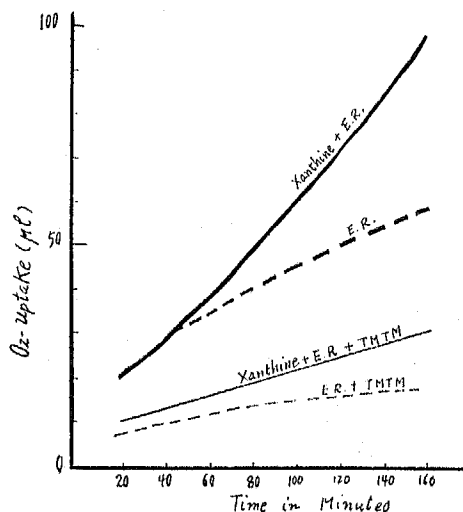


図4 SDEDC の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

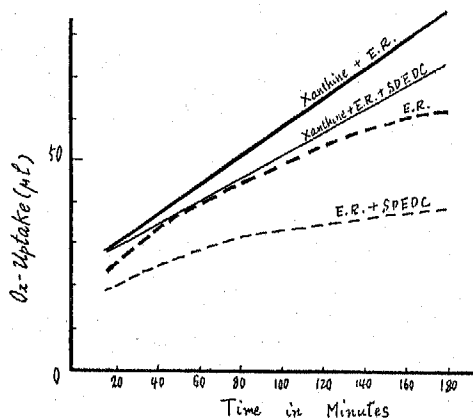


図5 SDMDC の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

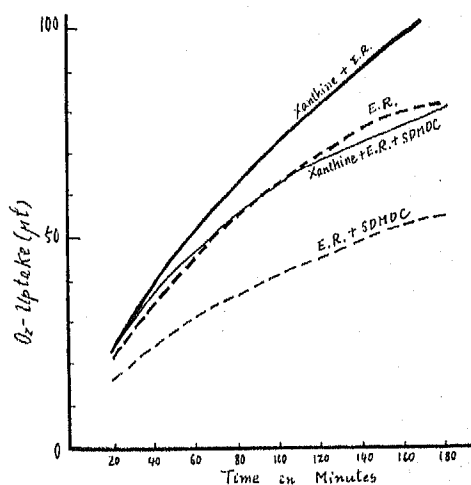
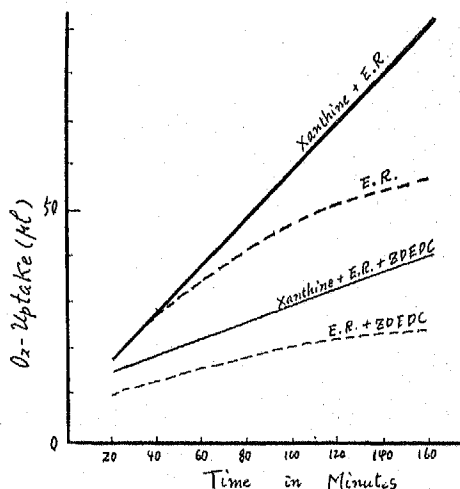


図6 ZDEDC の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用



E. R. とも高度に抑制するが, SDEDC は Xanthine Oxidase にたいしてはごく軽度, E. R. にはかなりの抑制をしめす (図3および4)。SDMDC は両者ともに中等度の抑制を, ZDEDC は両者に高度の抑制を, CDEDC は Xanthine Oxidase には軽度, E. R. には中等度の抑制をしめす (図5, 6および7)。DBTD は Xanthine Oxidase にはごく軽度の抑制をしめすが, E. R. にはほとんど作用はみとめられず, TC も Xanthine Oxidase にたいする抑制作用はなく, E. R. にもごく軽度の抑制をしめすにすぎない (図8および9)。Cyanamide は Xanthine Oxidase には軽度, E. R. には中等度の抑制をしめす (図10)。

2. 血液 Catalase にたいする作用

各薬物についてえられた成績は表4ならびに図11~22にしめす。TETD, TMTD, DBTD および TC は血液 Catalase になんら著明な影響をしめさず (図11, 12, 13および14), TMTM, SDEDC, ZDBDC, CDEDC および DPG に軽度の抑制傾向 (図15, 16, 17, 18, 19および20) と, SDMDC に中等度の抑制 (図21), Cyanamide に高度の抑制作用がみとめられた (図22)。

図7 CDEDC の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

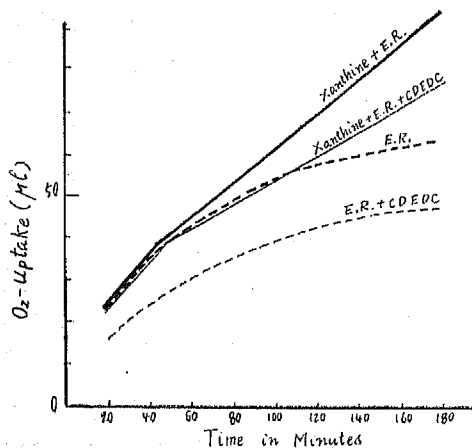


図8 DBTD の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

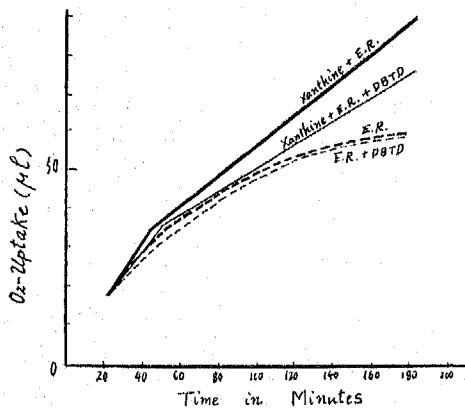


図9 TC の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

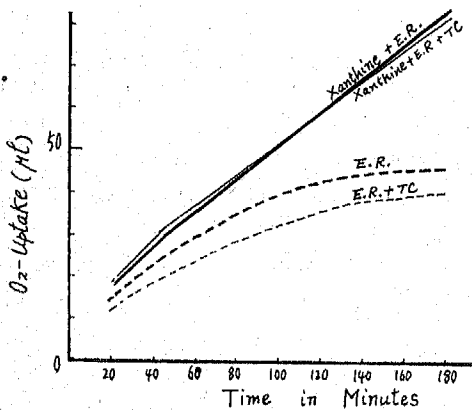


図10 Cyanamide の Xanthine Oxidase ならびに E. R. にたいする作用

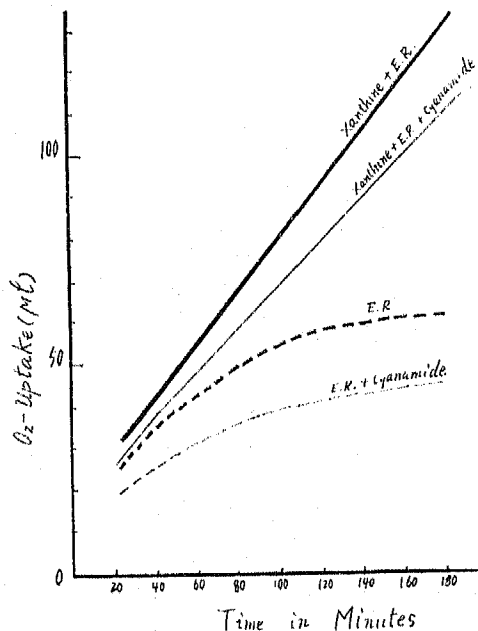


図11 TETD の血液 Catalase にたいする作用

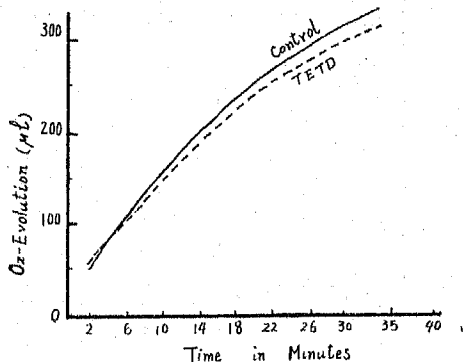


図12 TMTD の血液 Catalase にたいする作用

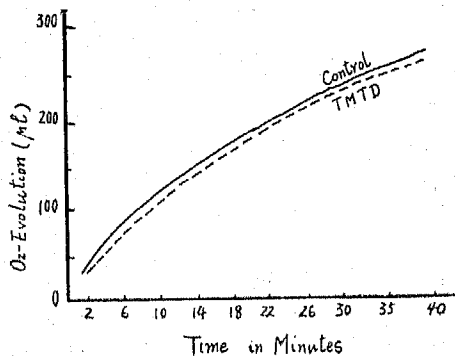


表 4. 血液 Catalase にたいする作用

反 応	測 定 時 間 (分)											
	2	6	10	14	18	22	26	30	35	40	55	60
コントロール	42.5	103.3	148.7	189.3	226.3	261.3	288.0	312.3	337.3			
TETD 添加	44.0	103.2	147.0	173.3	216.7	245.7	270.3	293.0	310.0			
コントロール	34.8	84.3	116.8	145.3	172.3	192.7	214.0	229.3	248.7	264.7		
TMTD 添加	27.2	66.7	99.1	132.3	157.3	178.7	198.9	218.0	237.0	249.7		
コントロール	53.0	110.0	152.8	170.8	220.5	248.5	270.8	289.5	312.0	329.5		
TMTM 添加	36.3	81.9	112.0	152.8	176.3	202.5	221.0	236.8	255.8	269.5		
コントロール	51.2	101.1	140.7	170.7	200.0	220.3	241.0	258.7				
SDEDC 添加	44.1	83.1	113.5	134.7	154.3	167.3	181.3	193.3				
コントロール	45.8	115.0	160.3	199.3	235.0	266.3	275.0	315.3	335.3			
SDMDC 添加	22.4	75.4	113.0	139.0	163.3	177.3	190.0	198.7	206.7			
コントロール	44.2	104.0	147.0	185.5	217.5	245.5	269.0	289.0	314.0	325.0		
DBTD 添加	44.3	101.8	143.0	179.5	210.5	237.5	261.0	281.0	304.5	317.0		
コントロール	33.5	88.5	129.5	163.5	192.5	217.5	240.5	258.5	277.0	293.0	304.5	313.0
ZDEDC 添加	20.4	60.8	95.9	126.0	154.5	176.5	196.5	213.5	231.0	245.0	257.0	266.5
コントロール	38.5	109.8	153.0	190.5	222.5	250.0	271.0	288.5	305.0			
TC 添加	46.7	105.3	151.0	188.0	222.0	252.0	277.5	301.0	317.5			
コントロール	48.7	100.2	143.0	173.7	201.7	226.0	244.0	261.3	278.0	292.3		
ZDBDC 添加	35.4	79.3	113.0	142.7	167.7	190.3	205.7	222.7	239.3	249.3		
コントロール	32.1	88.3	133.0	175.5	204.5	231.0	256.0	277.0	301.0	327.5		
CDEDC 添加	14.3	51.6	86.3	116.5	144.5	169.0	189.5	207.5	225.0	243.0		
コントロール	51.0	106.6	153.5	190.5	222.5	252.5	275.5	298.0	320.5			
DPG 添加	46.8	87.6	144.0	177.5	205.0	227.5	246.5	261.5	279.0			
コントロール	36.5	91.2	133.8	167.0	197.0	222.3	245.5	263.3	281.0	298.8		
Cyanamide 添加	15.0	40.1	62.6	79.5	95.0	108.3	121.3	131.9	140.8	149.8		

数値は O_2 -Evolution ($\mu\ell$) を示す。いずれも 2～4 回の実験値の平均である。

図13 DBTD の血液 Catalase にたいする作用

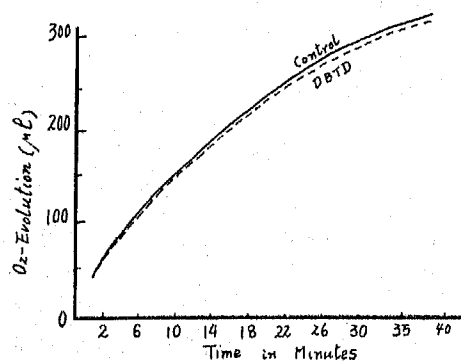


図14 TC の血液 Catalase にたいする作用

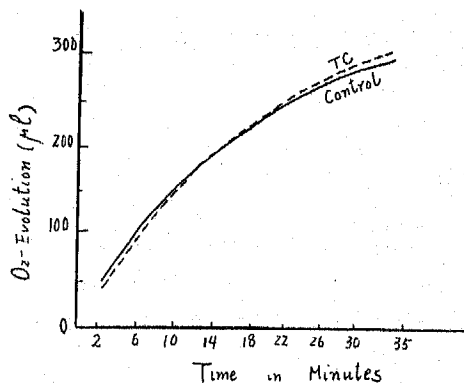


図15 TMTM の血液 Catalase にたいする作用

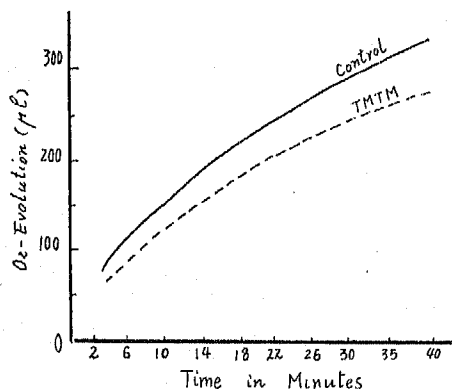


図18 ZBDC の血液 Catalase にたいする作用

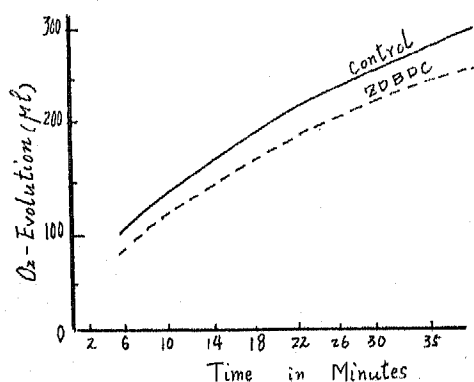


図16 SDEDC の血液 Catalase にたいする作用

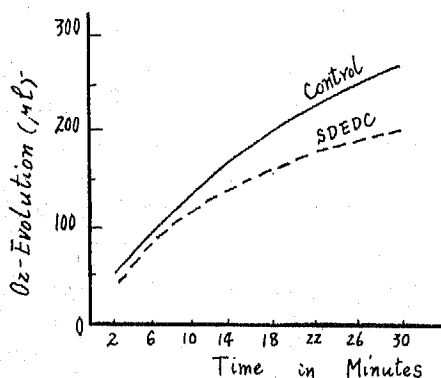


図19 CEDEC の血液 Catalase にたいする作用

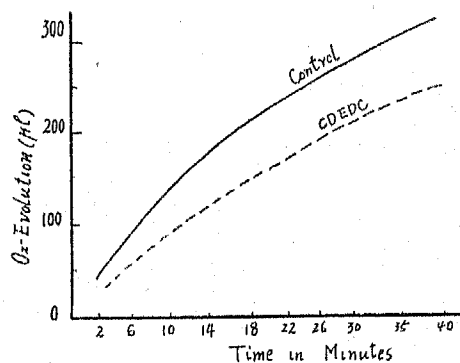


図17 ZDEDC の血液 Catalase にたいする作用

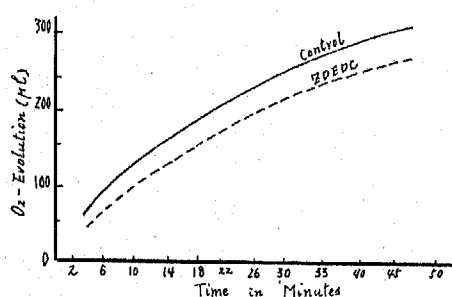
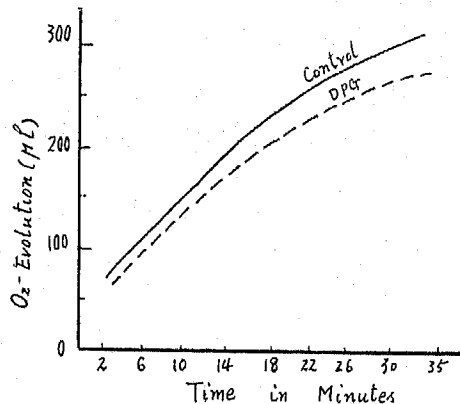


図20 DPG の血液 Catalase にたいする作用



考 按

Disulfiram 誘導体の生体内 Alcohol 代謝にたいする作用については、すでに Ellis^⑭, Jacobsen et al.^⑮, Kirchheim^⑯らの報告がある。伊古美ら^⑨も各種の Disulfiram 類似化合物で前処置したウサギに Alcohol を負荷して血中 Acetaldehyde 蓄積度をしらべ、TMTM および TMTD が最も著明な作用を有し、TETD (Disulfiram) はこれにつぎ、SDEDC お

よび TC にも若干の作用をみとめたが、DBTD には全く作用をみなかつた。このことから「Disulfiram 作用」はその化学構造の中にある S-S linkage によるのではなく、またその生体内変化により生ずる Thiocarbamate によるのではないらしいと推論した。

図21 SDMDC の血液 Catalase にたいする作用

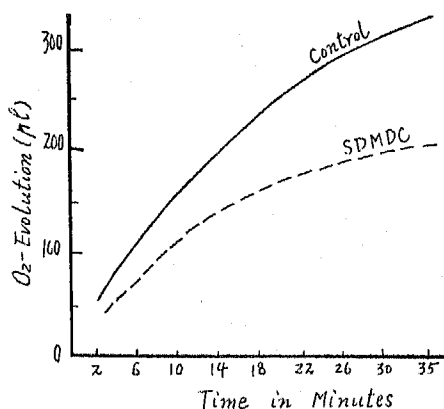
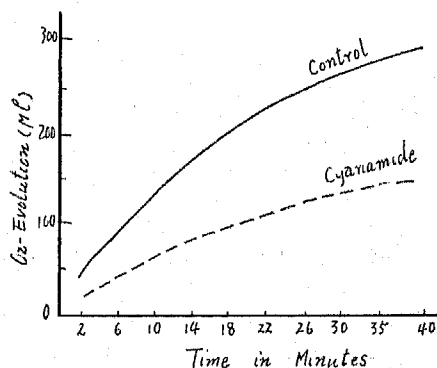


図22 Cyanamide の血液 Catalase にたいする作用



今回の実験における各薬物の Xanthine Oxidase にたいする態度は前記伊古美らの in vivo の成績とはか

ならずしも全く一致してはいない。その理由としては、実験にもちいられた動物の種族差や、また in vivo では Xanthine Oxidase のみが Acetaldehyde 酸化に関与する唯一の酵素でもないことから当然かんがえられる。しかし両者を対比してみても、大体において in vitro で著明に Xanthine Oxidase Activity を阻害する薬物は生体内においても Acetaldehyde 蓄積をきたさしめる傾向がいちぢるしいと結論されよう(表5)。

今回もちいた薬物の多くは E. R. にたいしても明らかな抑制をしめした。かかる E. R. にたいする抑制は、Disulfiram について研究した Richert et al.⁽⁸⁾ も報告しており、Disulfiram のほか TMTD, TMTM, SDEDC, SDMDC, ZDEDC, CEDEC および Cyanamide にもみられた。また Disulfiram の Succinic Dehydrogenase (Mustakallio et al.⁽¹⁷⁾), 組織呼吸(赤羽ら⁽¹⁸⁾), 呼吸ガス代謝 (Staub⁽¹⁹⁾) にたいする実験結果からみても、Disulfiram 系薬物はある程度の特異的な酵素抑制作用を有するのではないかとかんがえられる。Cyanamide は化学構造上からは Disulfiram 系薬物とはいいい難いが、その Alcohol 代謝にたいする態度において、Disulfiram と類似の面がみられる。その生体内 Alcohol 代謝にたいする特異な作用についてはすでに赤羽ら⁽²⁰⁾、松本ら⁽²¹⁾の報告がある。今回おこなった in vitro の実験で、Cyanamide は Xanthine Oxidase にかんりの抑制をしめすことから、その「Disulfiram 様作用」の一端は説明づけられるとおもう。また Cyanamide は血液 Catalase を著明に抑制した。Catalase の Alcohol 代謝における役割については、Keilin および Hartree⁽²²⁾

表 5. 各薬物の Xanthine Oxidase ならびに Catalase にたいする抑制度と血中 Acetaldehyde 蓄積度 (in vivo) との関係

薬 物	血液 Catalase 抑制度	Xanthine Oxidase 抑制度	血中 Acetaldehyde 蓄積度
TETD	(-)	(卅)	(卅)
TMTD	(-)	(卅)	(卅)
TMTM	(+)	(卅)	(卅)
SDEDC	(+)	(卅)	(+)
SDMDC	(卅)	(卅)	(卅)
ZDEDC	(+)	(卅)	(+)
ZDBDC	(+)		(-)
CEDEC	(+)	(卅)	(卅)
DBTD	(-)	(-)	(-)
TC	(-)	(+)	(+)
DPG	(-)		(-)
Cyanamide	(卅)	(卅)	(卅)

はいわゆる「Peroxidative Oxidation」に関与しているとかんがえているが、Kinardら^⑩は Catalase Activity をおさえたラットでも、Alcohol 代謝速度はコントロール時と全く異なるところはないことから、本酵素は Alcohol 酸化にあまり関係はないらしいと推論している。今回の実験ではごく概略的に Catalase 作用への影響を観察したにとどまり、Alcohol 代謝との関連については全くふれないが、Disulfiram 系薬物のうちでも TETD, TMTD のごとくいわゆる「Disulfiram 作用」が著明であるのに Catalase 抑制がほとんどみられないものもあつた。これらのことから「Disulfiram 作用」の発現には Xanthine Oxidase の抑制とはかなり密接な関係がみられるが、Catalase 抑制とはあまり重要な関連を有しているとはおもわれない。

生体内 Alcohol 代謝には多くの未知の要因が介在しており、今回の成績をただちに生体にあてはめてかんがえることはできないが、さらに実験条件を考慮して研究をすすめたい。

総 括

Xanthine Oxidase ならびに血液 Catalase にたいする

Tetraethylthiuramdisulfide (TETD),
Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD),
Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM),
Sodium diethyldithiocarbamate (SDEDC),
Sodium dimethyldithiocarbamate (SDMDC),
Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEDC),
Zinc n-butylthiocarbamate (ZDBDC),
Copper diethyldithiocarbamate (CDEDC),
Dibenzothiazylthiuramdisulfide (DBTD),
Diphenylguanidine (DPG),
Thiocarbanilide (TC) および Cyanamide
の影響を、酵素材料にラット肝、ウサギ血液をもちいてワールブルグ法にて観察した。

Xanthine Oxidase にたいしては、TETD, TMTD, TMTM, ZDEDC は高度の抑制を、ついで SDEDC, CDEDC, Cyanamide に中等度、TC は軽度の抑制を、DBTD は全く作用はみられなかつた。Catalase にたいしては Xanthine Oxidase にたいすると異り、TETD, TMTD に作用なく、Cyanamide, SDMDC に著明な抑制作用がみられた。さらに被検薬物の多くは Endogenous Respiration にたいしても明らかな抑制をしめした。また、これら in vitro の成績とすでに報告された生体内での成績とを対比し

て Disulfiram 系薬物の作用機序についても論じた。

御指導、校閲を賜つた赤羽治郎教授に深謝致します。

なお、本論文の要旨は昭和33年11月、第19回日本薬理学会関東部会において発表した。

文 献

- ①Jacobsen, E., and Martensen-Larsen, O., J. Amer. Med. Assn., 139, 918, 1949
- ②Jacobsen, E., Brit. J. Addict., 47, 26, 1950
- ③Child, G. P., and Osinski, W., Amer. J. Psychiatry, 107, 774, 1951
- ④Hald, J., and Jacobsen, E., Lancet, 1001, Dec. 25, 1948
- ⑤Ikomi, F., Med. J. Shinsu Univ., 1, 263, 1956
- ⑥Richert, D. A., Vanderlinde, R., and Westerfeld, W. W., J. Biol. Chem., 186, 261, 1950
- ⑦赤羽・伊古美, 日薬理誌, 51, 898, 1955
- ⑧Horbaczewski, J., Monatsh., 12, 221, 1891 (赤堀編, 酵素研究法 2, 朝倉書店発行, 昭和31年, より引用)
- ⑨伊古美・赤羽, 日薬理誌, 52, 1708, 1956
- ⑩Kinard, F. W., Nelson, G. H., and Hay, M. G., Proc. Society Exp. Biol. and Med., 92, 772, 1956
- ⑪Keilin, D., and Hartree, E. F., Biochem. J., 39, 293, 1945
- ⑫Miller, L. L., J. Biol. Chem., 186, 253, 1950
- ⑬Axelrod, A. E., and Elvehjem, C. A., J. Biol. Chem., 140, 725, 1941
- ⑭Ellis, F. W., Fed. proc. (Pt. 1) 12, 1953
- ⑮Hald, J., Jacobsen, E. and Larsen, V., Acta Pharm. Tox. Kbh., 8, 1952
- ⑯Kirchheim, D., Arch. exp. Path. Pharmac., Berlin, 214, 1951
- ⑰Mustakallio, K. K., and Saikkonen, J. I., Acta. Path. Microbiol. Scand., 37, 398, 1955 (Quart. J. St. Alc., 18, 137, 1957, より引用)
- ⑱赤羽・河村, 日薬理誌, 49, 1498, 1953
- ⑲Staub, H., Helv. Physiol. Acta, 13, 121, 1955 (Quart. J. St. Alc., 17, 326, 1956, より引用)
- ⑳赤羽他 4 名, 信州大学紀要, 1, 158, 昭和29年
- ㉑松本・藤田, 日薬理誌, 51, 1, 1955