

6'-Aminohydrocinchonidine の薬理学的研究

III. 体温ならびに呼吸ガス代謝に及ぼす影響

昭和31年7月2日受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

河村 敏 郎

I. 緒 言

Quinine の物質代謝ないし生体内酸化作用に及ぼす影響を究明しようとする研究は、Quinine の解熱作用の機構を明らかにしたい目的のために、古くより重要視せられてきたところのものであるが、まだ一定の見解に達していない。古く Binz^① はイヌについて実験し、Quinine の解熱作用は筋に直接に作用して、熱産生を抑制するためであるとのべ、Boeck, Bauer^② も Quinine は O_2 消費及び CO_2 排出を抑制するが、それは組織細胞に直接作用したためであるといっている。Gottlieb^③ も Quinine の解熱作用の本態は、組織における代謝抑制の結果生ずる温産生の抑制のためであると述べ、Hirsch^④ も発熱させたイヌについて、Quinine がその O_2 消費、 CO_2 排出を抑制し、体温を低下せしめることを認めているが、反対に Liepelt^⑤, Wood, Reichert^⑥ は O_2 消費、 CO_2 排出の増大を認め、また Strassburg^⑦, Müller^⑧, Riethus^⑨ は Quinine は体温及び呼吸ガス代謝に何らの影響もないと報告している。Hardikar^⑩ は動物による相違を認め、ウサギでは 15~20mg/kg の皮下注射にて、わずかな O_2 消費、 CO_2 排出の減少をきたし、60mg/kg 以上の大量ではさらに著明であるが、ヒトでは反対にその増大を認めている。Hiramatu^⑪ はウサギで、その $1/4$ MLD にて体温は下がるが O_2 消費に影響なく、発熱した場合には $1/10$ MLD で体温は下がるが、 O_2 消費には影響しないと述べ、宮田^⑫ はラットを用い9種の Quinine 誘導体について実験し、Quinine は 80mg/kg で体温を低下し、呼吸ガス代謝を抑制せしめるという。さらに赤羽^⑬ は24種の Quinine 誘導体について実験し、その大多数に体温低下及び呼吸ガス代謝抑制作用のあることを認め、Quinine は発熱ラットでは 30~40mg/kg で呼吸ガス代謝を抑制し、30mg/kg で体温を低下せしめることを報告した。同様に荒川^⑭ も 0.1~0.15 g/kg の大量で呼吸ガス代謝の抑制を認めている。

著者は東大薬学科落合教授^⑮ が、Quinine の C_6 位のメトキシ基をアミノ基で置換してえられた 6'-Aminohydrocinchonidine について、正常及び発熱ラットの体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響を Quinine と比較研究した。

II. 実験材料及び実験方法

健康な成熟ラットをえらび、一定期間飼育したのち実験に使用した。薬物は蒸留水に溶解して背部皮下に注射した。

発熱方法は、大腸菌ワクチン (1cc 中 1mg 含有) またはチフス、パラチフス菌混合ワクチン (市販品) を使用し、1回に 0.5cc~1.0cc を背部皮下に注射した。1回の注射にて発熱しない場合には第2回の注射を行った。また大腸菌ワクチンとチフスワクチンを混合して注射した場合もある。

実験装置は東大にて宮田・赤羽が小動物用として改変した Knipping 型呼吸ガス代謝測定装置を使用した。同装置の構造及び使用法についてはすでに発表せられた宮田^⑫, 鳥飼^⑯, 赤羽^⑬ の報告に従い、また実験に際しての注意事項もこれに準じた。実験を開始するにあたって 20m 以上の予備試験を行い、動物が安静となり、呼吸室内の温度も一定になつたのちに本試験に入り、その 10m 間の O_2 消費量及び CO_2 排出量を測定した。 CO_2 吸収には 12% KOH 12cc, CO_2 駆出には 20% H_2SO_4 10cc を用いた。動物室温はほぼ $20^\circ C$ に保つた。基礎代謝値はしばしば動揺することがあるので、その標準値を求めるために、実験前日ならびに実験当日に反覆測定して、実験当日の最も安定したと認められる値をえらんで注射前対照値とした。測定前の絶食時間を 15~20h とした。 CO_2/O_2 を呼吸商とし、Knipping 氏法によつて基礎代謝量を算出した。

体温の測定には無留点屈曲温度計を使用し、実験終了後たゞちに直腸内 5cm の深さにて、正確に 3m 間測定した。

III. 実験成績

1) 正常ラットについての実験

20mg/kg 注射例: 6'AHC 20mg/kg を注射した 2 に例において、1例 (No. 2) は 30m の O_2 消費量わずかに増大し、1例 (No. 1) では 30m の CO_2 排出量がわずかに増大したが著しいものではない。体温にも著変は認められない (第1表)。

40mg/kg 注射例: 6'AHC 40mg/kg の注射にて、1例 (No. 4) では 30m にて O_2 消費量はやゝ増大せるも、のちにはかえつてわずかに減少したが確実ではない。 CO_2 排出量は No. 4 にて、1h30m, 2h30m にてや

減少したが、3h30mではほぼ回復した。その他の例でもガス代謝にはとくに著しい変化は認められない。各例ともに体温にはほとんど影響が認められない。基礎代謝量はNo.4では30mでわずかに増大したが、以後かえって減少した(第2表)。

第1表 6'-Aminohydrocinchonidine (20mg/kg) の正常ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラット号	実日	体温	O ₂ 消費量	CO ₂ 排出量	呼吸商	基礎代謝
	験時	°C	cc/10 ¹⁰⁰ m	cc/10 ¹⁰⁰ m		Cal/kg/day
No.1 ♂ 136g	6/Ⅹ 12 ¹⁰	38.4	40.5	29.9	0.74	207
	(6'AHC 20mg/kg s.c.)					
	12 ⁴⁵					
	11 ¹	38.4	39.2	33.1	0.85	204
	2 ¹⁵	38.5	38.5	29.9	0.78	197
No.2 ♂ 148g	3 ¹²	38.5	37.8	29.1	0.77	189
	4 ³	38.4	40.0	28.5	0.71	203
	0/Ⅹ 2 ⁴⁰	38.1	39.7	27.4	0.69	184
	(6'AHC 20mg/kg s.c.)					
No.3 ♂ 160g	2 ⁵⁰	37.9	43.0	27.2	0.63	202
	3 ²⁷	37.9	39.5	26.7	0.68	186
	4 ²⁰	38.0	40.0	27.7	0.69	188
	6 ²¹	38.0	39.7	27.4	0.69	187

Quinine 40mg/kg の注射にて、2例 (No. 10, 13) に O₂ 消費量及び CO₂ 排出量の減少を認めた。上記2例では基礎代謝量も減少した。体温は2例 (No. 9, 10) で軽度には下降した(第3表)

80mg/kg 注射例: 6'AHC 80mg/kg の注射にて、2例 (No. 3, 9) に O₂ 消費量及び CO₂ 排出量の減少を認めた。基礎代謝量も上記2例で減少の傾向が認められた。体温は1例 (No. 7) で下降を認めたが3h30mでは回復している(第4表)。

Quinine 80mg/kg の注射にて、2例ともに著明に O₂ 消費量、CO₂ 排出量の減少を認めた。基礎代謝量も減少した。体温も2例ともに著明に下降した(第5表)。

120mg/kg 注射例: 6'AHC 120mg/kg の注射にて、全例に O₂ 消費量、CO₂ 排出量の明らかな減少を認めた。基礎代謝量も減少し、体温も著明に下降した(第6表)。

2) 発熱ラットについての実験

40mg/kg 注射例: 6'-AHC 40mg/kg を注射した3例中1例 (No.10) のみ、30m で O₂ 消費量の減少をきたしたがまもなく注射前値にもどり、CO₂ 排出量には著変は認められない。基礎代謝量にも著変は認められない。この量の 6'AHC の注射では上昇した体温を下降せしめえなかつた(第7表)。

Quinine 40mg/kg を注射した3例中1例 (No. 6) は

第2表 6'-Aminohydrocinchonidine (40mg/kg) の正常ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラット号	実日	体温	O ₂ 消費量	CO ₂ 排出量	呼吸商	基礎代謝
	験時	°C	cc/10 ¹⁰⁰ m	cc/10 ¹⁰⁰ m		Cal/kg/day
No.3 ♂ 160g	11/Ⅹ 2 ⁵	37.6	44.8	29.0	0.65	192
	(6'AHC 40mg/kg s.c.)					
	2 ⁴⁷					
	3 ¹⁵	37.6	46.2	32.3	0.70	196
	4 ¹²	37.8	45.3	34.9	0.77	197
No.4 ♂ 146g	5 ³⁴	37.4	41.6	32.1	0.77	181
	6 ²⁰	37.7	47.2	34.5	0.73	204
	16/Ⅹ 12 ⁵	38.2	39.4	30.3	0.77	188
	(6'AHC 40mg/kg s.c.)					
No.4 ♂ 146g	12 ¹³					
	1 ⁵	38.1	45.4	29.6	0.66	212
	1 ⁵⁵	38.2	34.6	24.0	0.69	163
	2 ⁵⁷	38.3	34.3	25.1	0.73	163
	4 ¹⁵	38.2	38.0	27.4	0.72	180
No.5 ♂ 118g	2/Ⅲ 1 ³⁵	37.9	41.4	26.1	0.63	237
	(6'AHC 40mg/kg s.c.)					
	2 ¹⁰					
	2 ⁴⁰	37.6	40.8	26.1	0.64	235
	3 ²⁰	37.5	41.3	26.3	0.64	237
No.5 ♂ 118g	4 ²³	37.6	38.5	23.1	0.60	221
	5 ¹⁰	37.6	38.3	25.5	0.66	222

第3表 Quinine (40mg/kg) の正常ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラット号	実日	体温	O ₂ 消費量	CO ₂ 排出量	呼吸商	基礎代謝
	験時	°C	cc/10 ¹⁰⁰ m	cc/10 ¹⁰⁰ m		Cal/kg/day
No.13 ♀ 101g	7/Ⅲ 11 ⁴⁰	37.2	33.5	23.9	0.71	278
	(Quinine 40mg/kg s.c.)					
	12 ⁷					
	12 ⁴⁵	37.4	27.3	24.0	0.88	192
	1 ³⁵	37.4	30.9	25.2	0.82	215
No.10 ♀ 115g	2 ³⁰	37.2	27.2	21.0	0.77	188
	6 ⁰	37.6	34.8	19.3	0.74	239
	27/Ⅲ 11 ⁵	38.8	35.0	28.3	0.81	213
	(Quinine 40mg/kg s.c.)					
	1 ³⁰					
No.10 ♀ 115g	2 ⁰	38.3	32.6	31.1	0.95	205
	2 ⁵⁵	38.9	33.5	28.0	0.84	205
	4 ⁰	38.4	29.0	23.9	0.83	178
	5 ¹⁴	38.6	32.0	27.6	0.78	194
No.9 ♂ 137g	23/Ⅲ 12 ¹⁰	38.2	44.5	36.8	0.89	231
	(Quinine 40mg/kg s.c.)					
	1 ⁵⁵					
	2 ³²	73.7	46.0	38.8	0.85	237
No.9 ♂ 137g	3 ²⁴	37.8	46.0	38.1	0.83	236
	5 ²	37.8	45.7	37.7	0.83	235

第4表 6'-Aminohydrocinchonidine (80mg/kg) の正常ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラ番号 ラット号	実日 験時	体温 °C	O ₂ 消費量 cc/10 ^m	CO ₂ 排出量 cc/10 ^m	呼吸 商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.7 ♂ 102g	4/Ⅲ 22 ⁰	37.3	38.7	27.2	0.70	260
	(6'AHC 80mg/kg s.c.)					
	24 ⁵					
	33 ⁰	36.2	38.3	27.6	0.72	260
	43 ²	36.0	39.0	32.9	0.84	271
	53 ³	36.8	38.2	28.9	0.76	260
	63 ⁰	37.0	39.2	31.4	0.80	270
No.8 ♂ 135g	5/Ⅲ 112 ⁰	37.3	37.6	25.9	0.67	192
	(6'AHC 80mg/kg s.c.)					
	114 ⁴					
	12 ⁵	37.3	33.6	25.5	0.76	174
	11 ⁰	36.7	38.2	25.3	0.66	194
	2 ⁰	37.1	38.8	25.8	0.67	197
	33 ³	37.4	41.8	25.1	0.60	208
No.3 ♂ 208g	9/Ⅲ 32 ⁵	38.3	55.7	40.7	0.74	186
	(6'AHC 80mg/kg s.c.)					
	34 ⁰					
	4 ⁰	38.4	53.0	40.6	0.77	177
	44 ⁵	38.4	51.6	35.0	0.68	170
	54 ⁰	38.3	53.0	37.7	0.71	176
	63 ⁰	38.1	40.8	34.2	0.84	139
	73 ⁵	37.9	52.2	31.5	0.60	169
No.9 ♂ 125g	11/Ⅲ 114 ⁰	38.3	42.0	29.0	0.69	230
	(6'AHC 80mg/kg s.c.)					
	12 ⁰					
	122 ⁷	37.8	38.5	26.0	0.68	211
	13 ⁰	38.2	35.1	25.0	0.71	194
	22 ⁷	38.3	41.6	30.4	0.73	231

第5表 Quinine (80mg/kg) の正常ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラ番号 ラット号	実日 験時	体温 °C	O ₂ 消費量 cc/10 ^m	CO ₂ 排出量 cc/10 ^m	呼吸 商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.14 ♀ 118g	21/Ⅲ 21 ⁷	38.2	39.8	31.7	0.71	233
	(Quinine 80mg/kg s.c.)					
	23 ⁰					
	34	37.3	33.3	30.0	0.80	198
	35 ⁰	37.5	28.9	30.7	0.94	177
	43 ³	38.3	35.2	27.2	0.68	204
	53 ⁰	37.9	37.8	28.9	0.68	219
No.5 ♂ 128g	24/Ⅲ 124 ⁵	38.1	42.6	37.3	0.87	236
	(Quinine 80mg/kg s.c.)					
	124 ⁵					
	114	37.0	34.9	30.5	0.88	194
	2 ⁵	37.0	38.0	32.5	0.86	211
	31 ⁷	37.7	42.4	37.3	0.88	236
	42 ³	37.9	41.9	37.4	0.89	233

第6表 6'-Aminohydrocinchonidine (120mg/kg) の正常ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラ番号 ラット号	実日 験時	体温 °C	O ₂ 消費量 cc/10 ^m	CO ₂ 排出量 cc/10 ^m	呼吸 商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.11 ♀ 91g	16/Ⅲ 12 ⁷	38.0	36.8	30.2	0.82	284
	(6'AHC 120mg/kg s.c.)					
	15 ⁵					
	22 ⁰	36.9	25.1	21.8	0.87	196
	32 ⁰	36.3	28.5	21.6	0.76	218
	43 ³	36.1	31.3	20.2	0.65	235
	53 ³	36.9	31.7	19.3	0.61	236
	62 ⁵	37.2	33.4	19.3	0.58	246
No.7 ♂ 115g	19/Ⅲ 103 ⁵	37.7	40.9	28.3	0.69	244
	(6'AHC 120mg/kg s.c.)					
	32 ⁵					
	34 ⁵	37.4	31.5	26.3	0.75	211
	44 ⁰	37.0	36.3	26.7	0.74	219
	54 ⁰	37.4	35.7	24.3	0.68	213
	63 ⁵	37.0	40.4	27.4	0.68	240
No.6 ♂ 112g	18/Ⅲ 123 ³	37.6	36.2	24.9	0.68	222
	(6'AHC 120mg/kg s.c.)					
	125 ⁵					
	2 ⁰	36.3	31.4	21.2	0.68	192
	3 ⁰	37.0	39.2	26.8	0.68	240
	41	38.0	31.5	21.9	0.69	194
	63	37.8	37.1	20.9	0.57	222

影響を認めえなかつたが、他2例では増大したO₂消費量、CO₂排出量、基礎代謝量の減少及び体温の下降を認めた(第8表)。

80mg/kg注射例: 6'AHC 80mg/kgの注射にて、4例中3例(No. 8, 12, 14)にO₂消費量の減少を認め、CO₂排出量も2例(No. 8, 14)で減少が認められた。基礎代謝量もO₂消費の減少した例では減少した。Vaccine注射にて上昇した体温は、Vaccine注射前の体温に近く、またはそれ以下に下降した(第9表)。

Quinine 80mg/kgの注射にて、O₂消費量、CO₂排出量、基礎代謝量の著明な減少を認めた。発熱により上昇した体温は発熱前またはそれ以下に下降した。

(第10表)

IV. 総括並に考按

正常もしくは発熱ラットにたいして6'AHC及びQuinineを皮下注射すると、その中毒量に達せざる相当量によつて、著明な体温の下降とともにO₂消費量及びCO₂排出量の減少をきたすことを確認した。両薬物ともに注射による抑制的効果は、正常時及び発熱時を通じて30mないし1hにて認められることが多く、以後漸次回復に向い、3h30mでは注射前の状態にもどる場合が多い。比較的少量を用いた例では、少数例に注射後間もなく一時的にO₂消費量の増加を認める場

第7表 6'-Aminohydrocinchonidine (40mg/kg) の発熱ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラ 番 ツ ト 号	実 日 験 時	体温 ℃	O ₂ 消費量 cc/10 ^m	CO ₂ 排出量 cc/10 ^m	呼 吸 商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.6 ♂ 102g	3/Ⅲ 12 ¹⁰	36.5	26.4	18.2	0.69	181
	12 ¹⁵	(Vaccine s.c.)				
	2 ⁴⁰	37.4	31.0	22.9	0.74	211
	3 ⁰	(6'AHC 40mg/kg s.c.)				
	3 ²⁵	37.4	32.1	19.1	0.59	212
	4 ²⁵	37.4	29.6	21.8	0.74	202
	5 ³⁰	38.0	30.6	21.5	0.70	206
6 ¹⁵	38.5	34.8	23.4	0.67	204	
No.5 ♂ 125g	11/Ⅲ 10 ⁵⁵	38.1	44.0	37.7	0.86	250
	11 ¹⁵	(Vaccine s.c.)				
	1 ⁴⁵	39.5	51.8	36.5	0.70	280
	2 ¹³	(6'AHC 40mg/kg s.c.)				
	2 ⁴⁵	39.4	49.5	37.1	0.75	275
	3 ⁴⁰	39.3	52.0	40.5	0.78	285
	4 ⁴⁸	38.9	50.2	32.3	0.64	273
5 ⁸	(6'AHC 40mg/kg s.c.)					
5 ⁴⁴	38.6	41.2	32.2	0.78	230	
6 ³⁸	38.4	44.4	29.2	0.66	242	
No.5 ♀ 106g	15/Ⅲ 11 ⁷	38.5	29.5	19.0	0.64	200
	11 ³⁵	(Vaccine s.c.)				
	2 ⁵⁰	39.2	32.3	21.3	0.62	222
	3 ²⁵	(6'AHC 40mg/kg s.c.)				
	3 ⁵³	39.0	25.0	18.1	0.72	173
	4 ⁴⁰	39.1	32.2	19.9	0.62	218
	5 ⁴⁵	39.3	32.2	19.1	0.59	216

合もあるが、これが果して薬物の作用によるか否かは判定しがたい。

いま正常ラットの体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす6'-AHC及びQuinineの最少有効量を求めるに、6'AHCでは40mg/kgの注射にて両作用とも著明でないが、80mg/kgの注射にてはほぼ半数にO₂消費量の減少をみとめ、体温にたいしては4例中1例に下降を認めただのみであるが、120mg/kgの注射にては、著明な体温下降及びO₂消費量の減少を認めえた。すなわち6'-AHCの正常ラットの呼吸ガス代謝を抑制するに要する最少有効量は80~120mg/kgで、体温下降に要する最少有効量もほぼ同量と認められる。Quinineでは40mg/kgの注射にて、3例中2例にO₂消費量の減少を認めたが、体温にたいしては著変は認められず、80mg/kgの注射にて著明なO₂消費量の減少及び体温の下降を認めえた。すなわちQuinineの正常ラットの体温及び呼吸ガス代謝に作用して、下降ないし抑制をも

第8表 Quinine (40mg/kg) の発熱ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラ 番 ツ ト 号	実 日 験 時	体温 ℃	O ₂ 消費量 cc/10 ^m	CO ₂ 排出量 cc/10 ^m	呼 吸 商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.6 ♂ 114g	28/Ⅲ 12 ³⁰	37.7	32.7	28.8	0.88	204
	1 ⁵	(Vaccine s.c.)				
	3 ⁵⁵	38.8	35.5	28.8	0.81	219
	4 ⁵	(Quinine 40mg/kg s.c.)				
	4 ³⁰	39.1	38.8	29.3	0.76	236
	5 ²⁰	38.4	33.3	28.2	0.88	208
	6 ¹⁵	38.4	32.0	27.0	0.84	199
7 ²¹	38.9	40.5	32.1	0.80	284	
No.8 ♂ 140g	20/Ⅲ 11 ²⁰	37.4	37.0	27.0	0.73	183
	11 ³⁰	(Vaccine s.c.)				
	2 ⁴	38.7	49.0	32.3	0.66	239
	2 ²⁰	(Quinine 40mg/kg s.c.)				
	3 ⁰	37.7	38.2	29.6	0.78	190
	4 ³⁰	37.8	39.5	30.0	0.76	196
	5 ⁵⁰	38.2	44.8	31.9	0.71	220
6 ⁴³	38.6	41.0	30.7	0.75	203	
No.14 ♀ 132g	30/Ⅲ 12 ³⁰	38.7	39.4	28.0	0.73	206
	12 ⁴⁰	(Vaccine s.c.)				
	3 ³	39.9	45.5	32.1	0.70	226
	3 ¹⁴	(Quinine 40mg/kg s.c.)				
	3 ⁴⁰	38.6	39.2	26.9	0.69	203
	4 ³⁰	38.7	40.6	27.4	0.67	210
	5 ³⁰	38.5	39.1	27.4	0.70	203
6 ³⁷	38.6	41.5	28.3	0.68	215	

たらす最少有効量は80mg/kgで、40mg/kgでもとき
に有効である。

つき Vaccine に注射によつて増大した呼吸ガス代謝及び上昇した体温に作用して、これを減少ないし下降せしめるに要する6'AHC及びQuinineの最少有効量を求めるに、6'AHCでは40mg/kgの注射にて両作用とも著明でないが、80mg/kgの注射にては著明な体温下降及びCO₂排出量の減少を認めた。すなわち6'AHCの発熱ラットに作用して体温を下降し、呼吸ガス代謝を抑制するに要する最少有効量は80mg/kgである。Quinineでは40mg/kgの注射にて3例中2例に体温下降、O₂消費の減少を認め、80mg/kgの注射ではさらに著明に下降及び減少を認めえた。すなわちQuinineの発熱ラットの体温及び呼吸ガス代謝抑制に要する最少有効量は40mg/kgであると認められる。

すなわち正常及び発熱ラットにたいして、体温を下降し、呼吸ガス代謝を抑制するに要する6'AHCと

第9表 6'-Aminohydrocinchonidine (80mg/kg) の発熱ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラット番号	実験日時	体温 °C	O ₂ 消費量 cc/10 ¹⁰⁰ m	CO ₂ 排出量 cc/10 ¹⁰⁰ m	呼吸商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.8 ♂ 141g	18/Ⅲ 10 ⁴⁸	37.5	37.1	25.9	0.70	181
	11 ¹⁵	(Vaccine s.c.)				
	2 ³⁵	39.3	46.0	32.1	0.70	224
	2 ⁵⁵	(6'AHC 80mg/kg s.c.)				
	3 ³⁰	38.2	40.1	27.1	0.68	195
	4 ³⁰	38.1	40.8	27.5	0.68	198
	5 ³²	38.2	32.5	24.8	0.77	161
6 ³²	38.5	41.8	30.0	0.72	205	
No.13 ♀ 152g	20/Ⅲ 11 ⁰	37.8	42.7	34.0	0.80	200
	11 ²⁰	(Vaccine s.c.)				
	2 ⁴⁰	39.5	44.0	33.2	0.75	204
	3 ⁰	(6'AHC 80mg/kg s.c.)				
	3 ³⁰	38.7	43.7	33.1	0.76	203
	4 ³²	38.3	43.2	31.1	0.73	199
	5 ²⁵	38.6	50.0	37.8	0.76	231
No.12 ♀ 134g	25/Ⅲ 10 ¹⁰	37.5	37.0	27.1	0.69	190
	11 ²⁰	(Vaccine s.c.)				
	3 ⁴⁰	38.2	43.3	27.3	0.68	205
	4 ⁰	(6'AHC 80mg/kg s.c.)				
	4 ⁴⁰	36.2	42.8	29.4	0.69	218
	5 ³⁵	36.2	33.0	27.5	0.84	174
	6 ³⁰	36.7	34.0	28.9	0.85	180
7 ²⁰	37.0	32.8	25.5	0.78	171	
No.14 ♀ 137g	26/Ⅲ 11 ⁵⁵	38.4	35.4	31.5	0.89	184
	12 ¹⁵	(Vaccine s.c.)				
	4 ¹⁰	39.7	39.0	31.1	0.82	196
	4 ²⁰	(6'AHC 80mg/kg s.c.)				
	4 ⁴⁰	38.4	37.2	27.9	0.75	188
	5 ³⁰	38.4	36.6	27.1	0.74	186
	6 ²⁵	38.7	35.7	29.1	0.81	183
7 ³¹	39.1	39.5	30.8	0.78	201	

Quinine の量を比較すると、その作用は両薬物とも同様であるが、6'AHC は Quinine に比して作用が弱い。

6'AHC と Cinchonidine の作用を文献より比較してみるに、赤羽^④は Cinchonidine の正常ラットに作用して体温を下降せしめる最少有効量は 80mg/kg、呼吸ガス代謝を抑制するに要する最少有効量は 80~160 mg/kg であり、発熱ラットにたいするそれは各々 20~40mg/kg 及び 40mg/kg であるという。すなわち 6'AHC の正常ラットにたいする抑制効果は、ほぼ Cinchonidine と同様であるが、発熱ラットのそれにたいしてはむしろ幾分弱い。すなわち Quinine の構造

第10表 Quinine (80mg/kg) の発熱ラット体温及び呼吸ガス代謝に及ぼす影響

ラット番号	実験日時	体温 °C	O ₂ 消費量 cc/10 ¹⁰⁰ m	CO ₂ 排出量 cc/10 ¹⁰⁰ m	呼吸商	基礎代謝 Cal/kg/day
No.15 ♂ 119g	13/IV 10 ¹⁰	37.4	32.8	21.4	0.65	189
	10 ²⁰	(Vaccine s.c.)				
	1 ³⁰	39.1	40.4	24.5	0.61	228
	1 ⁴⁰	(Quinine 80mg/kg s.c.)				
	2 ⁵	37.7	30.6	21.0	0.69	176
	3 ⁰	37.4	29.3	22.1	0.69	172
	4 ²	38.0	32.2	22.0	0.68	186
5 ²²	38.2	34.0	23.7	0.70	198	
No.16 ♀ 114g	16/IV 10 ⁵²	38.1	26.9	19.3	0.72	163
	11 ¹⁰	Vaccine s.c.)				
	2 ²⁵	39.5	35.2	24.0	0.68	211
	2 ³⁰	(Quinine 80mg/kg s.c.)				
	3 ¹	37.4	27.3	21.8	0.80	168
	3 ³	36.8	26.0	21.5	0.83	161
	3 ⁵⁸	36.8	29.5	24.6	0.80	181
5 ²	37.1	25.9	22.0	0.85	161	

式における C₆ 位のメトキシ基のアミノ基による置換の結果えられた 6'AHC は、アミノ基の置換のために Cinchonidine に比して解熱作用は少しく減弱したものと思われた。

V. 結論

1) 6'AHC は正常及び発熱ラットの体温を下降せしめ、呼吸ガス代謝を抑制する。その最少有効量は正常ラットでは 80~120mg/kg であり、発熱ラットでは 80mg/kg である。

2) 6'AHC の正常及び発熱ラットの体温を下降し、呼吸ガス代謝を抑制する作用は、Quinine に比して弱い。

引用書目

- ①Binz, C.: Hardikar, S. W.: J. Pharmacol. exp. Therap., 25: 175, 1925 より引用。 ②Boeck, H. V., Bauer, J.: Hardikar, S. W.: Ibid. 25: 175, 1925 より引用。 ③Gottlieb, R.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 26: 419, 1890。 ④Hirsh, R.: Zeitschr. f. exp. Path. Pharmacol., 13: 84, 1913。 ⑤Liepelt, K.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 43: 151, 1899。 ⑥Wood, H. C., Reichert, E. C.: Jour. Physiol., 3: 321, 1880。 ⑦Strassburg, G.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 2: 334, 1874。 ⑧Müller, E. D.: Hardikar, S. W.: J. Pharmacol. exp. Therap., 25: 175, 1925 より引用。 ⑨Riethus, O.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 44: 239 1900。 ⑩Hardikar, S. W.: J. Pharmacol. exp. Therap., 25: 175, 1925。 ⑪Hiramatu, Y.: Japan. J. med. Science, Pharmacol., 5: 61, 1931。 ⑫宮田誠雄: 東京医誌, 51: 161,

1937. ⑩赤羽治郎：日本薬物誌，33：1，1941.
 ⑪荒川美三：日本薬物誌，16：78，1933. ⑫落合英
 二：薬学，2：172，1948. ⑬鳥飼龍生：日本消化器
 病誌，39：266（1940）.

Pharmacological Studies on 6'- Aminohydrocinchonidine (III)

The Effects of 6'-AHC on Body Temperature and Gas Metabolism of Rats

Toshiro Kawamura

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. J. Akabane)

The action of 6'-AHC on body temperature
and respiratory gas metabolism was studied in rats

in comparison with that of quinine. 6'-AHC differs from quinine in that a methoxyl group in the 6'-position of quinine is substituted by an amino group.

1) 6'-AHC induced a fall of body temperature and an inhibition of gas metabolism in both fevered and normal rats.

The minimal effective doses were 80 to 120mg. per kg. in normal rats and 80mg. per kg. in fevered rats.

2) Quinine had similar effects to those of 6'-AHC on body temperature and gas metabolism.

The minimal effective doses of quinine were 40 to 80mg. per kg. in normal rats and 40mg. per kg. in fevered rats.

3) The effects of 6'-AHC on body temperature and gas metabolism were found to be less than those of quinine.

吉田肉腫細胞における細胞分裂と チトクローム・オキシダーゼとの関係について

昭和31年7月18日 受付

信州大学医学部第一解剖学教室（指導：尾持教授）

永 田 哲 士

緒 言

吉田肉腫の細胞分裂における各種酵素の細胞化学的研究はフォスファターゼ、リパーゼ、スルファターゼ、デヒドロゲナーゼ、デスルフラナーゼ等について安田^①及び杉本等^②の報告がある。しかしながら酸化酵素に関する研究は少く、その結果も不定で吉田教授^③によればベルオキシダーゼ及びMナジオキシダーゼは陰性であり、Gナジオキシダーゼは長崎における実験では陽性、仙台のそれでは陰性であつたという。私はわが教室における各種細胞の分裂に関する研究の一部として、吉田肉腫の細胞分裂を観察したが、同時に細胞分裂と酸化酵素との間の関係を知ろうとして、その消長を追求し、チトクロームオキシダーゼについて興味ある成績を得たので報告する。

研究方法及び材料

本学病理学教室より分与された吉田肉腫移植562代ラットより、肉腫細胞を含む腹水を5匹のラットに移植し、移植後24時間毎に腹水を採取し、Moogの原法^④にやゝ変更を加え次の如くGナジオキシダーゼ反応を行つた。すなわち腹水1滴と0.003Mフェニールウレタン1滴をスライドグラスにとり混合し、38°C 3分間放置後ナジ試薬（1% NaCl溶液に0.01Mにとしたジメチルパラフェニレンジアミン溶液 1c.c. +

1% NaCl溶液に0.01Mにとしたαナフトール溶液 1c.c. + pH 5.8の0.066M 磷酸緩衝液 1c.c.）1滴を加え、カバーグラスをかけ38°C 5分間保温し検鏡する。すなわちこれはMoogの原法ではフェニールウレタンによりデヒドロゲナーゼの作用をおさえる対照試験である。Moogのナジ反応のみでも吉田肉腫細胞は陽性となるが、この対照試験の方が反応が強いのでこれを本試験とした。吉田肉腫にデヒドロゲナーゼの存在する事は既に証明されているからである。

対照としてスライドグラスに腹水1滴とpH 6の生理的食塩水にとした0.05MのNa₂S₂O₃ 1滴をとり、混合し38°C 3分後ナジ試薬 3c.c. + 0.02M Na₂S₂O₃ 1c.c.の混合液1滴加え、カバーグラスをかけ検鏡し、ナジ反応の阻止を見た。またナジ反応後1%フェリシアンカリ溶液1滴を加え、ナジ試薬の細胞内への滲透を確めた。たゞし反応著明な場合は省略した。

同時に腹水塗抹標本を直ちにエーテル・アルコール等量混合液で5分間固定し、アルコール系列を下降してツエンカー液で5分間再固定し、ヨードアルコール、チオ硫酸ソーダで脱水銀した後ヘマトキシリン・エオジン染色を施した標本を作成し、同一標本にて吉田肉腫細胞2000個を数え、有糸分裂及び従来無糸分裂と考えられていた偽二核細胞の出現率を求めた。