

Title	Episome性感染性伝達系に作用する物質に関する研究(第2報) : Trimethylammonium誘導体の多剤耐性伝達系におよぼす作用と化学構造との関係
Sub Title	Studies on the substances affecting the episomic infective transfer system. (II) : the relationship between the chemical structure of Trimethylammonium derivatives and the biological action on the multiple-drug-resistance transfer.
Author	林, 江沢(Hayashi, Kotaku) 小平, 富子( Kodaira, Tomiko) 菊地, 和子( Kikuchi, Kazuko) 馬場, 久美子( Baba, Kumiko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1966
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.11 (1966. ) ,p.27- 37
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000011-0027">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000011-0027</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## Episome 性感染性伝達系に作用する物質に関する研究 (第2報)

## Trimethylammonium 誘導体の多剤耐性伝達系に

およぼす作用と化学構造との関係

林 江沢, 小平富子, 菊地和子, 馬場久美子

Studies on the Substances Affecting the Episomic Infective  
Transfer System. (II) The Relationship Between  
the Chemical Structure of Trimethylammonium  
Derivatives and the Biological Action on  
the Multiple-drug-resistance Transfer.

Kohtaku HAYASHI, Tomiko KODAIRA, Kazuko KIKUCHI and Kumiko BABA

Twenty three trimethylammonium (TMA) derivatives were tested for their action on the multiple-drug-resistance (R) transfer from the R-resistant *Shigella flexneri* 3a strain MZ 17R to the sensitive *E. coli* strain K-12 C25S, and also on the inverse R-transfer from the R-resistant *E. coli* K-12 C25R to the sensitive *Shigella flexneri* 3a MZS.

Among the compounds tested, dodecyl-TMA, myristyl-TMA, cetyl-TMA, octadecyl-TMA, dodecylbenzyl-TMA, myristoyl-choline and benzethonium chloride inhibited the both R transfer in a concentration of 10~40 mcg/ml, and they also showed some antibacterial activity. By a new evaluation method excluding the antibacterial activity, they were regarded to have the specific actions on the R-transfer.

Although propyl-TMA, butyl-TMA, pentyl-TMA, hexyl-TMA, octyl-TMA, and benzoyl choline did neither inhibited the growth of *Shigella* and *Escherichia*, nor accelerated the growth of them, but those compounds accelerated the multiple-drug-resistance transfer from MZ 17R to C25S were observed.

As for the relationship between the chemical structure and the biological action in a serial compounds of alkyl-trimethylammonium halogenides, the following fact was worth notice.

The compounds holding from 3 to 8 carbons in the side chain have an accelerating effect on the multiple-drug-resistance transfer and these holding from 12 to 18 carbons have an inhibitory effect.

## I. 緒 論

耐性伝達系阻止物質についてはすでにいくつかの報告がある.<sup>1~13)</sup> 著者らは前報<sup>14)</sup> において

- 1) 小山・秋葉：医学と生物学 60 (6), 159—161 (1961).
- 2) 秋葉・小山：医学と生物学 61 (2), 35—38 (1961).
- 3) 横田・秋葉：医学と生物学 58 (6), 188—191 (1961).
- 4) 加藤・秋葉：医学と生物学 63 (1), 16—19 (1962).
- 5) 江川ら：第34回日本細菌学会総会講演
- 6) 中谷ら：第16回日本細菌学会関東支部会
- 7) Iijima T: Abstr. 33rd Meeting Genet. Soc. Japan p. 7 (1961).
- 8) Iyobe S. et al: Gumma J. of Med. Sci 12 (2), 89—94 (1963).
- 9) 渡辺・深沢：医学と生物学 56 (3), 71—74 (1960).
- 10) T. Watanabe, T. Fukasawa: J. Bact 81, 679 (1961).
- 11) S. Mitsuhashi et al: Nature 189, 947 (1961).
- 12) 亀田ら：日細誌 17 (3), 171—175 (1962).
- 13) 秋葉・加藤：第37回日本細菌学会総会
- 14) 林ら：日細誌 20 (8), 498—505 (1965).

acridine 誘導体の多剤耐性伝達阻止作用と化学構造との関係について検討し, acridine 骨格の 3, 6 位に  $\text{NH}_2$  基, 10 位の N に  $\text{CH}_3$  基を導入することが有効性を発揮するものであることを示唆する成績を報告した. 本報では界面活性剤である trimethylammonium 誘導体について得た成績を報告する.

界面活性剤の cetyltrimethylammonium bromide は NAD の抽出に利用されている.<sup>15)</sup> 著者らはこれに着目し, 秋葉, 加藤による高級脂肪酸の成績<sup>4)</sup> などと考え合せて trimethylammonium (以下 TMA と略す) を母体とする誘導体 23 種を合成して, R 因子伝達におよぼす影響と化学構造との関係を検討した. この結果 TMA 誘導体の側鎖の C 数その他の構造により伝達系におよぼす影響が著しく異なるという新たな知見を得た.

## II. 実験材料および方法

### 1) 使用菌株および実験法

使用菌株ならびに実験法は第 1 報<sup>14)</sup> に準じた.

### 2) 検体とその化学構造

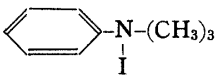
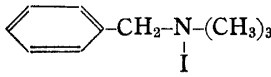
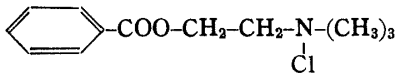
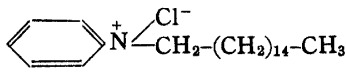
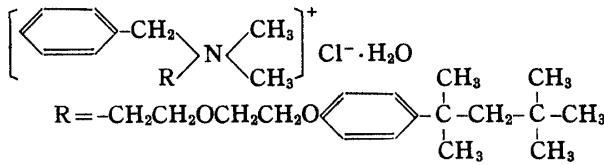
使用した薬剤は Table 1 に示したごとく TMA の N に C 数 1 の  $\text{CH}_3$  基を入れた methyl-TMA-iodide より  $\text{C}_{18}$  の octadecyl-TMA-iodide にいたるまでの直鎖アルキル基を入れたもの 12 種, 不飽和結合をもつもの, ベンゼン核をもつもの, および choline [ $(\beta$ -hydroxyethyl) trimethylammonium hydroxide] の誘導体 7 種の計 23 種である.

さらに他の界面活性剤として cetylpyridium chloride (CPC と略す), benzethonium-chloride を用いた.

Table 1. Chemical names and chemical structures

1	C = 1	Methyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
2	C = 2	Ethyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
3	C = 3	n-Propyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
4	C = 4	n-Butyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
5	C = 5	n-Amyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
6	C = 6	n-Hexyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
7	C = 8	n-Octyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$
8	C = 10	n-Decyl-TMA-I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{I} \end{array}$

15) Ōbayashi A.: The Memoirs of the Faculty of Agriculture, Kagoshima University 5 (1), 1—9 (1964)

9	C = 12	n-Dodecyl-TMA-I	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
10	C = 14	Myristyl-TMA-I	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
11	C = 16	Cetyl-TMA-Cl	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
12	C = 18	Octadecyl-TMA-I	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
13		Vinyl-TMA-Br	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underset{\text{Br}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
14		Phenyl-TMA-I	
15		Benzyl-TMA-I	
16		Dodecylbenzyl-TMA-Cl	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
17		Acetylcholine-I	$\text{CH}_3\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
18		Acetylmethylcholine-Br	$\text{CH}_3\text{COO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{Br}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
19		Acetylthiocholine-I	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
20		Butyrylcholine-I	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
21		Butyrylthiocholine-I	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{I}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
22		Myristoylcholine-Cl	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$
23		Benzoylcholine-Cl	
24		Cetylpyridinium-Cl	
25		Benzethonium-Cl	

## III. 実験成績および総合判定

## 1. 実験成績

TMA 誘導体 23 種および CPC, benzethonium-Cl について *Sh. flexneri* 3a MZ17R → *E. coli* C25S, *E. coli* C25R → *Sh. flexneri* 3a MZS の 2 系を被検系として伝達阻止実験を行なった結果 Table 2, 3 に示すとき成績を得た。

伝達系に対して阻止現象を示した検体はつぎの 8 種であり, それぞれの 100% 伝達系阻止に要する濃度は MZ17R → C25S 系では dodecyl-TMA-iodide 40 $\gamma$ , myristyl-TMA-iodide 20 $\gamma$ ,

Table 2. Action of compounds on R transfer from *Sh. flex.* 3a MZ17R (donor) to *E. coli* C25S (recipient)

Drugs	$\mu\text{g/ml}$	80	40	20	10	5	2.5	control
1. Methyl-TMA-I		* 223 (1.3)	233 (1.4)	218 (1.3)	223 (1.3)	255 (1.5)	230 (1.4)	167 (1.0)
2. Ethyl-TMA-I		** 184 (1.5)	205 (1.6)	304 (2.4)	87 (0.7)	125 (1.0)	146 (1.1)	124 (1.0)
3. Propyl-TMA-I		649 (4.6)	415 (2.9)	425 (3.0)	459 (3.2)	718 (5.0)	726 (5.1)	142 (1.0)
4. Butyl-TMA-I		586 (4.1)	695 (4.9)	697 (4.9)	696 (4.9)	791 (5.6)	781 (5.5)	"
5. Amyl-TMA-I		701 (4.9)	554 (3.9)	554 (3.9)	555 (3.9)	555 (3.9)	628 (4.4)	"
6. Hexyl-TMA-I		191 (1.3)	264 (1.8)	186 (1.3)	214 (1.5)	254 (1.8)	510 (3.5)	"
7. Octyl-TMA-I		269 (1.8)	154 (1.1)	177 (1.2)	286 (2.0)	621 (4.4)	576 (4.2)	"
8. Decyl-TMA-I		295 (2.0)	485 (3.4)	684 (4.7)	460 (3.2)	465 (3.2)	283 (2.0)	"
9. Dodecyl-TMA-I		0	0	28 (0.2)	158 (1.0)	187 (1.3)	235 (1.6)	"
10. Myristyl-TMA-I		0	0	0	11 (0.1)	67 (0.4)	71 (0.5)	"
11. Cetyl-TMA-I		0	0	0	0	1(0.01)	41 (0.3)	"
12. Octadecyl-TMA-I		0	0	0	29(0.16)	46(0.26)	56 (0.4)	177 (1.0)
13. Vinyl-TMA-I		168 (1.0)	202 (1.1)	119 (0.7)	264 (1.4)	214 (1.2)	228 (1.2)	"
14. Phenyl-TMA-I		267 (1.5)	248 (1.4)	214 (1.2)	307 (1.7)	299 (1.6)	345 (1.9)	"
15. Benzyl-TMA-I		225 (1.2)	224 (1.2)	212 (1.2)	180 (1.0)	201 (1.1)	172 (1.1)	"
16. Dodecylbenzyl-TMA-I		0	0	0	6(0.03)	69(0.38)	185 (1.0)	"
17. Acetylcholine-I		229 (1.9)	329 (2.7)	299 (2.4)	202 (1.6)	199 (1.6)	199 (1.6)	124 (1.0)
18. Acetylmethylcholine-Br		176 (1.4)	332 (2.7)	304 (2.4)	364 (2.9)	274 (2.2)	398 (3.2)	"
19. Acetylthiocholine-I		169 (1.1)	177 (1.2)	154 (1.0)	195 (1.3)	118 (0.8)	160 (1.1)	148 (1.0)
20. Butyrylcloine-I		206 (1.6)	168 (1.4)	189 (1.5)	174 (1.4)	133 (1.1)	168 (1.4)	124 (1.0)
21. Butyrylthiocholine-I		241 (1.6)	222 (1.5)	215 (1.5)	191 (1.3)	207 (1.4)	218 (1.5)	148 (1.0)
22. Myristoylcholine-Cl		0	0	0	17(0.14)	64(0.52)	99 (0.8)	124 (1.0)
23. Benzoylcholine-Cl		516 (4.2)	516 (4.2)	396 (3.2)	368 (2.9)	335 (2.7)	298 (2.4)	"
24. Cetylpyridium-Cl		0	0	0	0	3(0.02)	31(0.23)	135 (1.0)
25. Benzethonium-Cl		0	0	0	10(0.07)	55(0.41)	134(0.99)	"

Note : \* Number of colonies (N) of recipients recieved R factor.

\*\* Figures in parentheses indicate the ratio of N in the medium containing test compounds to N' in the control.

Table 3. Action of compounds on R transfer from *E. coli* C25R(donor) to *Sh. flex.* 3a MZS (recipient).

Drugs	μg/ml	80	40	20	10	5	2.5	control
1. Methyl-TMA-I		* ** 110(0.62)	70(0.40)	105(0.59)	92(0.54)	159(0.90)	110(0.62)	177 (1.0)
2. Ethyl-TMA-I		70(0.40)	110(0.56)	169(0.95)	87(0.49)	246 (1.4)	389 (2.2)	"
3. Propyl-TMA-I		187 (1.2)	218 (1.4)	193 (1.2)	245 (1.5)	188 (1.2)	144 (0.9)	160 (1.0)
4. Butyl-TMA-I		142(0.89)	165 (1.0)	182 (1.1)	164 (1.0)	168 (1.1)	178 (1.1)	"
5. Amyl-TMA-I		160 (1.0)	188 (1.2)	152(0.95)	106(0.66)	119(0.74)	116(0.73)	"
6. Hexyl-TMA-I		264 (1.7)	223 (1.4)	262 (1.6)	236 (1.5)	188 (1.2)	186 (1.2)	"
7. Octyl-TMA-I		141(0.88)	145(0.91)	160 (1.0)	149(0.93)	219 (1.4)	172 (1.1)	"
8. Decyl-TMA-I		5(0.03)	162 (1.0)	121(0.76)	138(0.86)	215 (1.4)	117(0.73)	"
9. Dodecyl-TMA-I		0	0	0	35(0.22)	109(0.68)	163 (1.0)	"
10. Myristyl-TMA-I		0	0	0	0	80(0.50)	161 (1.0)	"
11. Cetyl-TMA-I		0	0	0	0	6(0.04)	84(0.53)	"
12. Octadecyl-TMA-I		0	0	0	8(0.05)	30(0.17)	62(0.35)	177 (1.0)
13. Vinyl-TMA-I		140(0.83)	167(0.99)	150(0.89)	102(0.61)	166(0.94)	197 (1.2)	168 (1.0)
14. Phenyl-TMA-I		90(0.51)	83(0.47)	63(0.34)	89(0.50)	88(0.50)	95(0.54)	177 (1.0)
15. Benzyl-TMA-I		72(0.41)	42(0.24)	106(0.60)	130(0.73)	102(0.58)	92(0.52)	"
16. Dodecylbenzyl-TMA-I		0	0	0	14(0.08)	128(0.72)	108(0.61)	"
17. Acetylcholine-I		223 (1.3)	231 (1.3)	284 (1.6)	272 (1.5)	227 (1.3)	252 (1.4)	"
18. Acetylmethylcholine -Br		31(0.18)	52(0.29)	105(0.59)	131(0.74)	73(0.41)	70(0.40)	"
19. Acetylthiocholine-I		129(0.73)	130(0.73)	171 (1.0)	139(0.79)	173(0.98)	209 (1.2)	168 (1.0)
20. Butyrylcholine-I		160(0.90)	192 (1.1)	161(0.90)	134(0.76)	139(0.79)	180 (1.1)	"
21. Butyrylthiocholine-I		135(0.76)	142(0.80)	125(0.71)	146(0.82)	166(0.94)	153(0.86)	"
22. Myristoylcholine-Cl		0	0	0	5(0.03)	54(0.31)	173(0.98)	"
23. Benzoylcholine-Cl		67(0.38)	163(0.92)	177 (1.1)	163(0.92)	63(0.36)	109(0.62)	"
24. Cetylpyridinium-Cl		0	0	0	0	2(0.01)	8(0.05)	"
25. Benzethonium-Cl		0	0	0	0	4(0.02)	119(0.67)	"

Note : \* Number of colonies (N) of recipients received R factor.

\*\* Figures in parentheses indicate the ratio of N in the medium containing test compounds to N' in the control.

cetyl-TMA-iodide 10γ, octadecyl-TMA-iodide 20γ, dodecylbenzyl-TMA-iodide 20γ, myristoylcholine-Cl 20γ, CPC 10γ, benzethonium chloride 20γ であった. C25R→MZS 系においては上記の値の等量～½量であった. また propyl-TMA-iodide, butyl-TMA-iodide, amyl-TMA iodide, benzoylcholine chloride の4種は Table 2 に示したごとく MZ17R→C25S 系において耐性伝達の促進現象を示した. この促進現象についてはさらに検討を加え後報としたい. つぎに上述の阻止現象を示した8種の薬剤については抗菌作用を検べて, 特異的な伝達阻止作用であるか否かを検討した. この結果, Fig. 1, Fig. 2, Table 4 および Table 5 に

Fig. 1. R transfer inhibitory concentration and curve of viable counts

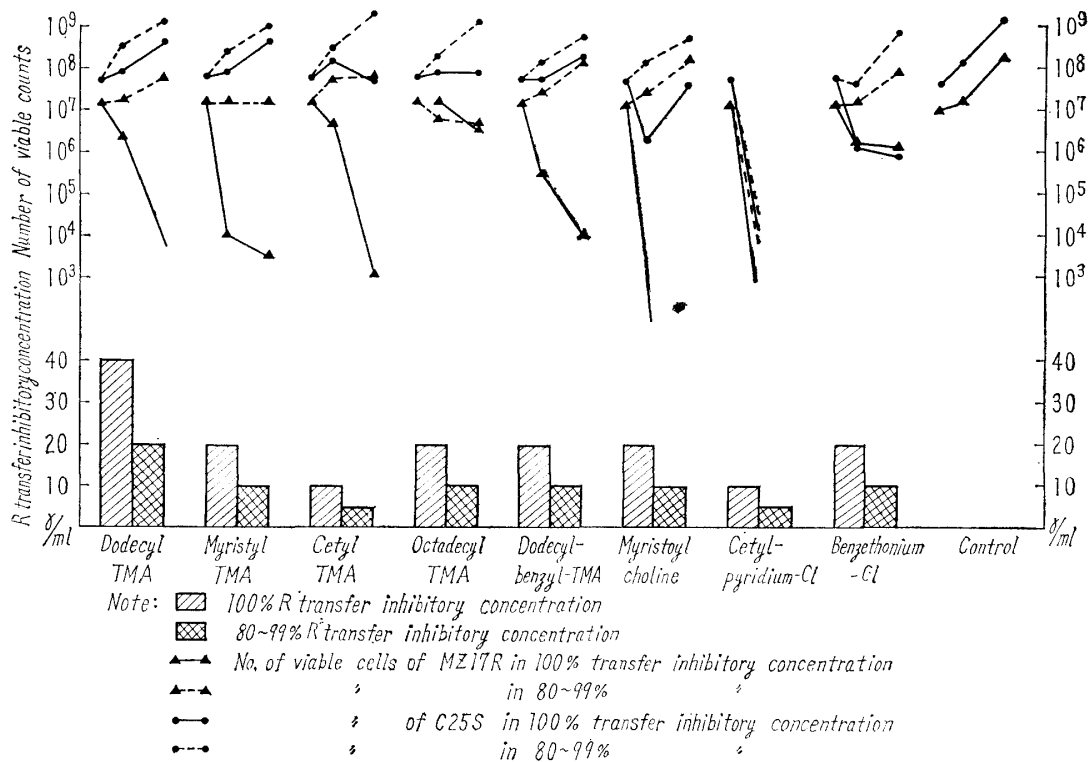
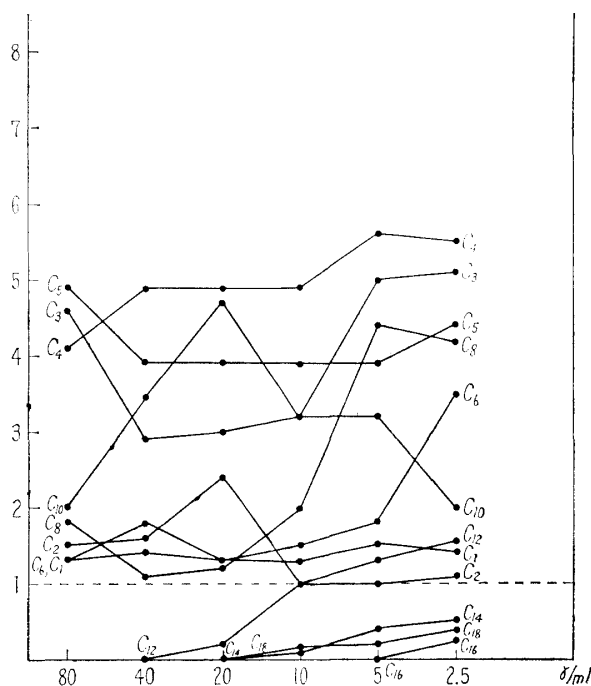


Fig 2. Curve of ratio-number of recipients which acquired the R transfer factor against various concentration of compounds



Note: The curve (C<sub>1</sub>.....) corresponds to the number of carbon in alkyl group of tested compounds respectively

Table 4. R. transfer inhibitory concentration and number of viable counts. (antibacterial activity).

Compound	Concentration $\mu\text{g/ml}$	Strains	Number of viable counts per ml		
			0 time	1 hour	3 hours
Control	0	MZ 17R	$1.5 \times 10^7$	$2.3 \times 10^7$	$2.7 \times 10^8$
		C 25 S	$5.3 \times 10^7$	$1.9 \times 10^8$	$2.3 \times 10^9$
1. Dodecyl-TMA-I	40	MZ 17R		$2.2 \times 10^6$	$10^4$
		C 25 S		$8.1 \times 10^7$	$4.6 \times 10^8$
	20	MZ 17R		$2 \times 10^7$	$8.7 \times 10^7$
		C 25 S		$2.9 \times 10^8$	$1.4 \times 10^9$
2. Myristyl-TMA-I	20	MZ 17R		$10^4$	$3.4 \times 10^3$
		C 25 S		$4.8 \times 10^7$	$1 \times 10^5$
	10	MZ 17R		$1.3 \times 10^7$	$1.2 \times 10^7$
		C 25 S		$2.3 \times 10^8$	$8.8 \times 10^8$
3. Cetyl-TMA-Cl	10	MZ 17R		$4 \times 10^8$	$10^3$
		C 25 S		$1.5 \times 10^8$	$6.1 \times 10^7$
	5	MZ 17R		$6 \times 10^7$	$6.3 \times 10^7$
		C 25 S		$2.9 \times 10^8$	$1.8 \times 10^9$
4. Octadecyl-TMA-I	20	MZ 17R		$1.6 \times 10^7$	$3.4 \times 10^6$
		C 25 S		$8.5 \times 10^7$	$8.6 \times 10^7$
	10	MZ 17R		$5.7 \times 10^6$	$4 \times 10^6$
		C 25 S		$2.2 \times 10^8$	$1.5 \times 10^9$
5. Dodecylbenzyl-TMA-I	20	MZ 17R		$3 \times 10^5$	$10^4$
		C 25 S		$5.5 \times 10^7$	$2.1 \times 10^8$
	10	MZ 17R		$2.4 \times 10^7$	$1.8 \times 10^8$
		C 25 S		$1.3 \times 10^8$	$6.1 \times 10^8$
6. Myristoylcholine-Cl	20	MZ 17R		$<10^3$	$<10^4$
		C 25 S		$3.2 \times 10^8$	$4.5 \times 10^7$
	10	MZ 17R		$2.7 \times 10^7$	$1.8 \times 10^8$
		C 25 S		$1.3 \times 10^9$	$6.1 \times 10^8$
7. Cetylpyridinium-Cl	10	MZ 17R		$<10^4$	$<10^4$
		C 25 S		$<10^4$	$<10^4$
	5	MZ 17R		$<10^4$	$<10^4$
		C 25 S		$<10^4$	$<10^4$
8. Benzethonium-Cl	20	MZ 17R		$1.5 \times 10^8$	$1.6 \times 10^6$
		C 25 S		$1.2 \times 10^8$	$8 \times 10^5$
	10	MZ 17R		$1.6 \times 10^7$	$8 \times 10^7$
		C 25 S		$4.4 \times 10^7$	$7.9 \times 10^8$



Table 5. R transfer inhibitory concentration and number of viable counts. (antibacterial activity)

Compounds	Concentration μg/ml	Strains	Number of viable counts per ml		
			0 time	1 hour	3 hours
Control	0	C 25 R	$1.3 \times 10^7$	$3.3 \times 10^7$	$1.4 \times 10^9$
		M Z S	$1.2 \times 10^7$	$3.4 \times 10^7$	$1.6 \times 10^8$
1. Dodecyl-TMA-I	20	C 25 R		$6.9 \times 10^6$	$4.4 \times 10^6$
		M Z S		$5.9 \times 10^6$	$2.7 \times 10^6$
	10	C 25 R		$4.6 \times 10^6$	$3.6 \times 10^6$
		M Z S		$1 \times 10^7$	$2.4 \times 10^7$
2. Myristyl-TMA-I	10	C 25 R		$4.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^5$
		M Z S		$6.0 \times 10^6$	$1.5 \times 10^6$
	5	C 25 R		$1.8 \times 10^7$	$3.6 \times 10^8$
		M Z S		$2.6 \times 10^7$	$3.3 \times 10^8$
3. Cetyl-TMA-Cl	10	C 25 R		$1.1 \times 10^6$	$1.2 \times 10^7$
		M Z S		$2.4 \times 10^6$	$1.7 \times 10^6$
	5	C 25 R		$8.2 \times 10^6$	$7.6 \times 10^8$
		M Z S		$2.9 \times 10^6$	$6.2 \times 10^7$
4. Octadecyl-TMA-I	20	C 25 R		$1.3 \times 10^7$	$2.8 \times 10^7$
		M Z S		$1.1 \times 10^7$	$8.8 \times 10^6$
	5	C 25 R		$5.5 \times 10^7$	$2.4 \times 10^9$
		M Z S		$3.5 \times 10^7$	$2.3 \times 10^8$
5. Dodecylbenzyl-TMA-I	20	C 25 R		$1 \times 10^5$	$<10^3$
		M Z S		$<10^4$	$<10^3$
	10	C 25 R		$5.4 \times 10^6$	$<10^4$
		M Z S		$7.5 \times 10^6$	$4.5 \times 10^7$
6. Myristoyl choline-Cl	20	C 25 R		$1.6 \times 10^6$	$6 \times 10^3$
		M Z S		$5.8 \times 10^5$	$3.4 \times 10^4$
	10	C 25 R		$1 \times 10^7$	$3.1 \times 10^7$
		M Z S		$3.2 \times 10^6$	$1.3 \times 10^8$
7. Cetylpyridium chloride	10	C 25 R		$<10^4$	$<10^4$
		M Z S		$<10^4$	$<10^4$
	2.5	C 25 R		$6.5 \times 10^6$	$3.9 \times 10^8$
		M Z S		$1.2 \times 10^7$	$4.7 \times 10^7$
8. Benzethonium chloride	10	C 25 R		$9.6 \times 10^5$	$2 \times 10^7$
		M Z S		$6.5 \times 10^6$	$3.8 \times 10^7$
	5	C 25 R		$4 \times 10^7$	$5.2 \times 10^8$
		M Z R		$3.5 \times 10^7$	$3.6 \times 10^8$

示したごとく, 100% 伝達阻止濃度では donor, recipient とともに抗菌作用が認められたものもあるので, 前報で報告したような抗菌作用を控除する評価法を用いて検討した.

## 2) 総合判定成績

上述の評価法により総合判定した成績は Table 6 のごとく MZ17R→C25S 系において dodecyl-TMA-iodide, myristyl-TMA-iodide, cetyl-TMA-iodide, octadecyl-TMA-iodide, dodecylbenzyl-TMA-iodide, myristoylcholine chloride および benzethonium chloride が特異的阻止作用を示した. また C25R→MZS 系においては使用 2 菌株に対する抗菌作用が強く

Table 6. Minimal inhibitory concentration of compounds on R transfer system and evaluation

Donor→Recipient Strains	MZ 17R→C 25 S				C 25 S→MZ S			
	R transfer inhibition			Evalu- ation	R transfer inhibition			Evalu- ation
	100%	99—80%	79—50%		100%	99—80%	79—50%	
1. Dodecyl-TMA-I	*40 ** +3, -3(-2)	20 +2, -1( 0)	20 +1, -1( 0)	+1	20 +3, (-3)-3	20 +2, (-3)-3	20 +1, (-3)-2	-3
2. Myristyl-TMA-I	20 +3, -3(-3)	10 +2, -2(-1)	2.5 +1, 0( 0)	+1	10 +3, (-3)-3	10 +2, (-3)-3	5 +1, (-2) 0	-3
3. Cetyl-TMA-Cl	10 +3, -3(-3)	5 +2, -2( 0)	2.5 +1, 0( 0)	+1	10 +3, (-3)-3	5 +2, (-2)-2	2.5 +1, (-1)-1	0
4. Octadecyl-TMA-I	20 +3, -2(-1)	10 +2, -2( 0)	2.5 +1, 0( 0)	+2	20 +3, (-3)-3	5 +2, ( 0) 0	2.5 +1, ( 0) 0	+3
5. Dodecyl-benzyl-TMA-Cl	20 +3, -3(-3)	10 +2, -1(-1)	5 +1, 0( 0)	+2	20 +3, (-3)-3	10 +2, (-3)-2	5 +1, (-2)-2	-2
6. Myristoyl choline-Cl	20 +3, -3(-3)	10 +2, -1(-1)	10 +1, -1(-1)	+1	20 +3, (-3)-3	10 +2, (-3)-2	5 +1, (-2) 0	-2
7. Cetylpyridinium-Cl	10 +3, -3(-3)	5 +2, -3(-3)	2.5 +1, -2(-2)	-2	10 +3, (-3)-3	2.5 +2, (-2)-2	1.25 +1, (-2)-1	-1
8. Benzethonium-Cl	20 +3, -3(-3)	10 +2, -1(-1)	5 +1, 0( 0)	+2	10 +3, (-3)-2	5 +2, (-1) 0	5 +1, (-1) 0	+1

Note : \* Minimal concentration of drugs for R transfer inhibition at various grade. ( $\mu\text{g/ml}$ ).

\*\* The specific R transfer inhibitory action excluding antibacterial activity was evaluated by a new method. The positive numbers indicated the R transfer inhibitory grade, the negative numbers indicated the antibacterial grade, zero indicated no activity, and that of E. coli strain was showed in parentheses.

あらわれ、特異的な伝達系阻止作用を示したのは octadecyl-TMA-iodide と benzethonium chloride の2種であった。

#### IV. 伝達阻止作用と化学構造との関係

methyl-TMA より octadecyl-TMA までの直鎖の alkyl 基を導入した 12 種の化合物について薬剤無添加時を 1.0 とした場合の各薬剤の各添加濃度における耐性化した菌の発現比を Table 2, 3 に示した。methyl-TMA(C<sub>1</sub>) から decyl-TMA(C<sub>10</sub>) までは阻止的な影響はほとんどなく propyl-TMA, butyl-TMA, amyl-TMA, hexyl-TMA, octyl-TMA, decyl-TMA では Sh. flex 3a MZ 17R→E. coli C25S の系のみ、むしろ逆に若干促進現象がみられた。また C<sub>12</sub> の dodecyl-TMA からは阻止現象があらわれ、C<sub>16</sub> の cetyl-TMA においては 10  $\gamma$ /ml で 100% 伝達阻止を示した。また不飽和結合をもつものでは dodecyl-benzyl-TMA が 20 $\gamma$ /ml で阻止現象を示しているが、vinylphenyl-, benzyl-TMA の場合はほとんど影響はみられなかった。

さらに choline の系統では acetylcholine, methacholine, acetylthiocholine, butyrylcholine, butyrylthiocholine 等はほとんど影響を示さないのに対し、benzoylcholine では MZ 17R→C25S の系で促進現象を myristoylcholine では阻止現象を示した。

#### V. 考 察

秋葉・加藤の報告<sup>4)</sup>では多剤耐性大腸菌から感性赤痢菌への伝達系において高級脂肪酸の C<sub>12</sub>~C<sub>24</sub> の 8 種の化合物について伝達阻止作用を検討した結果、myristic acid などの C<sub>12</sub>~C<sub>18</sub> の化合物では 0.03~0.25% (300~2500  $\gamma$ /ml) で阻止作用を示したが C<sub>20</sub>~C<sub>24</sub> では無効であったという。この報告における C<sub>12</sub>~C<sub>18</sub> までの化合物が有効であったという成績は、著者らの得た dodecyl-TMA(C<sub>12</sub>) から octadecyl-TMA(C<sub>18</sub>) までの data とよく一致している。しかし著者らの TMA 誘導体についての実験では前述した 7 種の化合物の 100% 阻止量は 10~40 $\gamma$ /ml 程度であり、抗菌作用を控除してもなお特異的な伝達阻止作用を有することを認めた。このように TMA を骨格としたアルキル誘導体が脂肪酸より微量で有効な結果を示したのは、C 数のみならず全体的な化学構造と伝達阻止力との間に深い関係があることを示している。

さらに著者らは新たに本系誘導体のうち C 数の比較的少ない化合物に伝達促進作用があることを見出した。これは MZ17R→C25S 系においてのみ見られた現象でもあるので実験条件などについて検討しさらに追求する予定である。

このように一連の化合物について側鎖の C 数が異なると伝達系におよぼす影響が正と負の関係となり、阻止、促進、無影響という異なる現象がみられることは極めて興味深い。

#### VI. 結 論

1) TMA 誘導体 23 種および CPC, benzethonium chloride について Sh. flexneri 3a MZ 17R から E. coli K-12 C25S への系、および E. coli K-12 C25R から Sh. flexneri 3a MZS への 2 系について多剤耐性伝達阻害実験を行なった。この結果 dodecyl-TMA, myristyl-TMA, cetyl-TMA, octadecyl-TMA, dodecyl benzyl-TMA, myristoylcholine, benzethonium chloride の 7 種が 10~40  $\gamma$ /ml で 100% 伝達阻止を示し、抗菌作用を控除する評価法で総合判定しても特異的な伝達阻止作用であることを認めた。

2) これら誘導体のうち propyl-TMA, butyl-TMA, amyl-TMA, benzoylcholine は発育促進作用はないが、MZ17R→C25S 系においてのみ伝達促進作用を示した。

3) すなわち TMA の alkyl 誘導体のうち同一系列の薬剤でその炭素数により無影響, 促進および阻止作用を示すという興味ある現象を認めた.

本報文は第 19 回日本細菌学会関東支部総会で報告した.

謝辞: 検体の合成ならびに恵与をうけた水谷・藤本両氏, および御校閲を頂いた秋葉東大名譽教授に深謝する.