



Title	結核菌の物質代謝に関する研究：第2報 TCA cycleに関する物質の結核菌呼吸に及ぼす影響について
Author(s)	高橋, 和男; TAKAHASHI, K.
Description	
Citation	結核の研究, 8, 44-49
Issue Date	1958-03
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26643">https://hdl.handle.net/2115/26643</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	8_P44-49.pdf



# 結核菌の物質代謝に関する研究

## 第2報 TCA cycle に関する物質の結核菌呼吸に及ぼす影響について

高橋 和 男

(北海道大学結核研究所細菌部 主任 大原 達 教授)

(昭和33年1月10日受付)

各種の糖質, アルコール, アミノ酸, 脂肪酸, 殊に Krebs の TCA cycle に属する各物質について, これらが結核菌の成長や呼吸に如何なる影響を与えるかを調べた報告は甚だ多いが, その結果を見るに必ずしも一定した成績は得られていない。例えば, 25種の物質について Warburg 法によつて調べた Nakamura<sup>1)</sup>によればそのうちグリセリンとグルタミン酸のみが結核菌の呼吸を促進し, glucose, コハク酸, リンゴ酸及びクエン酸等は全く inactive であつたに反し Cutinelli<sup>2)~4)</sup>の成績においてはコハク酸, フマル酸, リンゴ酸及び焦性ブドウ酸等が弱度ではあるが O<sub>2</sub> uptake を増加せしめており, 又 Bernheim<sup>5)</sup>によれば人型菌 H<sub>37</sub> 株及び B<sub>1</sub> 株は glucose, 乳酸, 焦性ブドウ酸及びコハク酸を全く酸化せず, これに反し Oginsky et al<sup>6)</sup>によれば焦性ブドウ酸及びオキザロ酢酸は結核菌(但し鳥型菌 Kirchberg 株)によつて徐々に酸化されると云う風に得られた結果は可なりまちまちである。

一方, 結核菌の呼吸乃至は発育に及ぼす色々な物質の影響を調べることによつて結核菌の毒力株と無毒株との間に物質代謝上の相違があるか否かを知らんとする試みもこれまで幾つかなされて居り, 最近 Holmgren & Youmans<sup>7)</sup>も人型菌毒力株 H<sub>37</sub>Rv と無毒株 H<sub>37</sub>Ra の間に代謝過程上の相違がある事を認め, 後者が代謝能力において前者よりも劣ることを指摘している。もともと H<sub>37</sub>Ra 株は H<sub>37</sub>Rv 株より分れた無毒の変異株で, この変異株が原株と異なる大きな相違点は, 云うまでもなくこの mutant が動物体内において増殖する能力を欠いていることである。而してかかる増殖能力の欠如している原因を H<sub>37</sub>Ra におけるある種の酵素系の欠如に求めることはあながち無理な考えとは云われまいだろう。即ち生体内にあつて毒力株 H<sub>37</sub>Rv が利用し得る何らかの substrate を H<sub>37</sub>Ra は利用することが出来ないのではなからうか。但し Krebs の cycle に関する物質の利

用に関する限りにおいては H<sub>37</sub>Rv と H<sub>37</sub>Ra との間に特に相違する点はないようである<sup>8)</sup>。

なお, Krebs の cycle に属する物質の結核菌に対する炭素源としての効果を研究していた過去の研究者たちは, 結核菌が carbohydrate metabolism の過程においてこの cycle を通るものと想像したが今日では大体においてこれが認められるに至つている。例えば, Boissevain<sup>9)</sup>はこの cycle の intermediate compound の1つである焦性ブドウ酸が毒力人型菌の発育中に Long 培地中の glycerol から作られることを示し, Millman & Youmans<sup>10)</sup>は Krebs' cycle に含まれる intermediate 並びにその precursor の多くが H<sub>37</sub>Ra 株によつて利用されること, 及び citrate synthesis が見られることから, この strain が代謝過程においてこの回路を通ることを主張している。

Krebs の TCA cycle は動物組織の終末呼吸系において重要な役割を占めるものであるから, 結核菌においても以上述べた如く幾多の研究<sup>11)~13)</sup>が行われて来たのは当然であるが, 前述した如く一致した結果が得られていないのは培養日数, 培地の種類, 菌型菌株, 水素イオン濃度, 実験方法, の差違等複雑な条件に左右されるためであろう。著者は先人の成績を追試検討すべく, 培養日数, 基質の濃度, 水素イオン濃度の変化を組み合わせ総合的に TCA cycle に属する物質の結核菌呼吸に及ぼす影響を追求したので, その成績を茲に報告する。

### 実験材料及び実験方法

1) 使用菌株: 鳥型菌竹尾株, M. phlei, B. C. G. 及び人型菌毒力株 H<sub>37</sub>Rv。

2) 菌液調製法 血清加 Kirchner 培地を 500 cc 入 Roux 型培養瓶に 150 cc 宛分注, 菌により後述の如く 1, 2, 3, 4, 5 週間培養の菌膜を充分洗つた後水晶玉入りコルベンによつて振盪, 40 mgr/ml になる様に

M/100 磷酸緩衝液を加え、菌浮遊液とした。

3) 酸素消費量の測定: Warburg 旧法によつた。主室は 1 ml の菌浮遊液と 1 ml の M/100 磷酸緩衝液を入れ副室には 0.5 ml の 10% KOH, 側室にはそれぞれ主室に加えた時の濃度が 0.5 M, 0.05 M, 0.005 M となる様に M/100 磷酸緩衝液に溶かされた基質 1 ml を入れ, 30 分平衡の後これを主室に加え 1 時間値を記録した。

次に水素イオン濃度がそれぞれ 6.0, 8.0 になる様に調製された基質を加え同様に水素イオン濃度による影響についての測定値を記録した。

### 実験成績

鳥型菌竹尾株については, 1 週間, 3 週間, 5 週間培養についての菌の酸素消費をしらべたが, その結果は第 1, 2, 3 表に示す如くである。

表の如く乳酸, 焦性ブドウ酸, グリセリン, 及びグルコゼはいつれも高濃度に於て菌の酸素消費を著しく促進せしめ醋酸は 0.005 M の濃度では高い酸素消費値を示していたが, 高濃度になるとかえつて菌の呼吸を阻害する様であつた。 $\alpha$ -ケトグルタル酸, フマル酸は

第 1 表 1 週間培養鳥型菌(竹尾株)の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グルコゼ	104.5		102.8		65.4
グリセリン	161.3		105.7		71.5
乳 酸	238.9		209.1		128.2
焦性葡萄糖	175.8		124.1		84.7
醋 酸	21.4		48.2		103.5
クエン酸	40.5		45.3		47.3
シスアコニット酸	56.6		52.2		52.3
$\alpha$ -ケトグルタル酸			74.7		60.5
コハク酸	38.1		40.7		43.0
フマル酸		100.4		81.8	
l-リンゴ酸	54.9		46.8		52.4
オキザロ醋酸				73.1	
対 照	47.9				

第 2 表 3 週間培養鳥型菌(竹尾株)の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グルコゼ	50.1				
グリセリン	52.1				
乳 酸	108.3		79.3		64.9
焦性葡萄糖	77.4		50.8		51.3
酢 酸	5.5		30.2		53.8
クエン酸	30.4		37.4		34.0
シスアコニット酸	32.8				
$\alpha$ -ケトグルタル酸			46.2		
コハク酸	30.7		36.9		36.6
フマル酸		37.5			
l-リンゴ酸	39.0		33.8		37.7
オキザロ醋酸				36.4	
対 照	35.5				

第 3 表 5 週間培養鳥型菌(竹尾株)の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グルコゼ	14.1				
グリセリン	18.3				
乳 酸	30.2		17.5		18.0
焦性葡萄糖	45.3		31.0		21.0
酢 酸	2.0		5.4		13.6
クエン酸	5.8		7.7		17.0
シスアコニット酸	12.8				
$\alpha$ -ケトグルタル酸			13.9		
コハク酸	15.3				
フマル酸		18.0		13.5	
l-リンゴ酸	30.0		17.5		16.1
対 照	10.3				

1週間培養の菌に対してある程度酸素消費増加を示したがこれより培養日数の古い菌に対しては殆んど効果なく、*l*-林檎酸は5週間培養菌を用いた場合に高濃度のものが若干呼吸促進を示したのみでその他の場合には殆んど *inactive* であつた。オキザロ酢酸は若い菌に対し多少酸素消費を増加せしめるようであるが、クエン酸、シスアコニット酸、コハク酸等は何れの濃度においても鳥型菌の呼吸を促進しなかつた。特にクエン酸は高濃度になると呼吸に対し阻止的な影響を与えた。

*M. phlei* に関しては第4表にその値を示したが鳥型菌竹尾株1週間培養の値と殆んど同様な傾向を示していた。

B. C. G. は2週間、4週間培養の菌についてしらべ、第5、6表の如き酸素消費量が得られた。

0.5 M 乳酸、焦性ブドウ酸、グリセリン、グルコース、0.005 M 酢酸、0.1 M フマル酸を基質とした場合は、内呼吸に比して高い酸素消費が見られて居り、*l*-林檎酸は2週間培養菌よりも4週間培養菌の方により高い酸素消費が見られた。この場合も濃度の高い酢酸(0.05 M 以上)はかえつて呼吸を阻害しておりクエン酸、シスアコニット酸、コハク酸は *inactive* であつた。クエン酸が高濃度において阻止的に働くことは竹尾株の場

第4表 1週間培養 *M. phlei* の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グ ル コ ー ゼ	153.8		147.6		136.6
グ リ セ リ ン	170.4		96.5		68.0
乳 酸	718.5		186.3		144.7
酢 酸	13.6		46.9		78.5
焦 性 葡 萄 酸	183.4		112.5		75.5
ク エ ン 酸	30.4		67.8		34.2
シスアコニット酸	38.9		47.8		59.0
$\alpha$ -ケトグルタル酸					
琥 珀 酸	33.5		38.9		45.2
フ マ ー ル 酸		39.9		42.7	
<i>l</i> -林 檎 酸	53.1		47.4		42.0
対 照	45.8				

第5表 2週間培養 B. C. G. の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グ ル コ ー ゼ	23.8		20.7		17.3
グ リ セ リ ン	25.0		21.4		16.3
乳 酸	33.5		27.3		24.0
焦 性 葡 萄 酸	28.3		23.1		20.5
酢 酸	10.1		14.8		19.2
ク エ ン 酸	9.4		12.5		12.8
シスアコニット酸	14.1		14.3		15.0
$\alpha$ -ケトグルタル酸					
琥 珀 酸	8.6		9.7		11.7
フ マ ー ル 酸		19.3		16.1	
<i>l</i> -リ ン ゴ 酸	15.8		18.4		17.8
対 照	12.8				

第6表 4週間培養 B. C. G. の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グ ル コ ー ゼ	20.2				
グ リ セ リ ン	23.0				
乳 酸	25.8		20.4		16.5
焦 性 葡 萄 酸	22.4		20.8		15.4
酢 酸	3.5		7.0		14.5
ク エ ン 酸	6.6		8.5		9.7
シスアコニット酸	9.6				9.5
$\alpha$ -ケトグルタル酸			10.4		
琥 珀 酸	7.4				9.1
フ マ ー ル 酸		12.5		13.5	
<i>l</i> -リ ン ゴ 酸	15.8				11.6
対 照	9.6				

第7表 2週間培養 H<sub>37</sub>Rv 株の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グ ル コ ー ゼ	13.8		13.1		12.0
グ リ セ リ ン	14.6		14.5		13.8
乳 酸	21.0		18.8		18.1
焦 性 葡 萄 酸	17.6		15.1		12.0
酢 酸	7.5		11.8		16.0
ク エ ン 酸	10.0		13.5		13.8
シスアコニット酸	14.1		12.0		13.3
α-ケトグルタル酸			14.2		14.1
琥 珀 酸	11.8		14.2		14.8
フ マ ー ル 酸		16.0		14.5	
l-リ ン ゴ 酸	10.5		15.0		14.3
オ キ ザ ロ 醋 酸				14.7	
対 照	13.6				

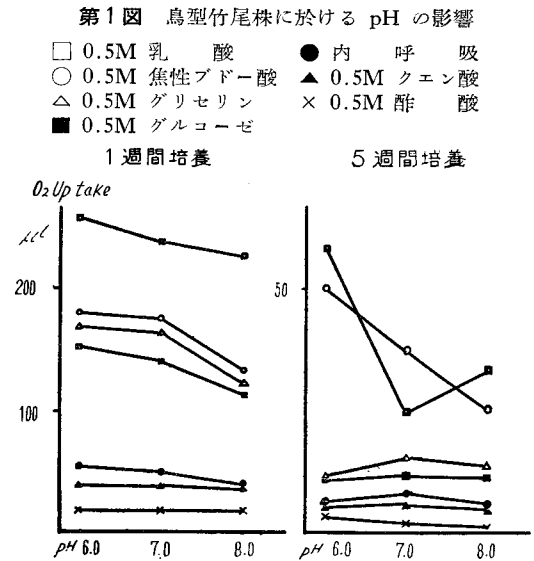
第8表 4週間培養 H<sub>37</sub>Rv 株の呼吸に及ぼす T. C. A. Cycle 所属物質の影響

基 質	O <sub>2</sub> uptake				
	濃 度 (M)				
	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
グ ル コ ー ゼ	8.3				
グ リ セ リ ン	9.7				
乳 酸	10.3		9.8		8.3
焦 性 葡 萄 酸	9.8		8.2		8.1
酢 酸	1.0		4.0		7.5
ク エ ン 酸	5.3		6.0		6.6
シスアコニット酸	5.0				
α-ケトグルタル酸			6.2		6.3
琥 珀 酸	5.2		6.0		6.3
フ マ ー ル 酸		6.4		6.3	
l-リ ン ゴ 酸	6.9		6.6		6.5
対 照	6.9				

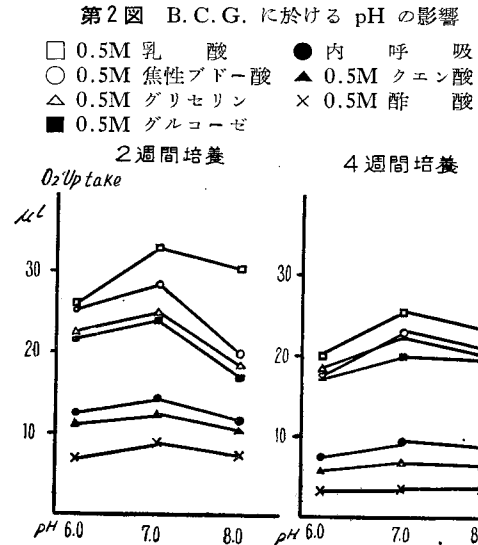
合と同様である。

H<sub>37</sub>Rv 株の成績は第 7, 8 表に示す様に BCG と殆んど同じ傾向が見られているが、l-リン糖酸については BCG のような培養日数による差は認められていない。

次に鳥型菌竹尾株 1 週間培養の菌と 5 週間培養の菌について pH をそれぞれ 6.0, 7.0, 8.0 と変えた場合の呼吸に及ぼす影響を第 1 図に示した。



この図から見て 1 週間培養の場合には各基質共酸性側に至適水素イオン濃度があると思われる。5 週間培養の場合には、乳酸、焦性ブドウ酸のみ pH 6.0 の酸性において最も高い酸素消費値を示したが、他のグリセリン、グルコース、枸橼酸、酢酸では pH による著明な影響は認められなかつた。



第2図は同じ実験を BCG について行つた場合の成績であるが第1図の成績と多少異り2週間培養の菌では pH 7.0の方が pH 6.0に比して高い酸素消費を示し、pH 8.0が最も低い値を示した。4週間培養の場合も大体同じ傾向ではあるが pH 8.0よりもむしろ pH 6.0の方が酸素消費値は多少低いようであつた。

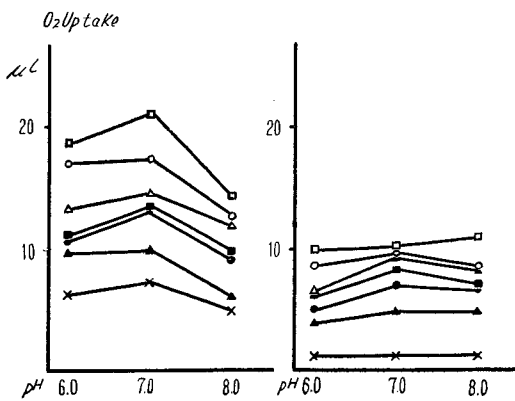
第3図は H<sub>37</sub>Rv 株及にばす pH の影響を示したものであるが2週間培養菌では pH 8.0が最低、pH 6.0

第3図 H<sub>37</sub>Rv に於ける pH の影響

- |               |             |
|---------------|-------------|
| □ 0.5M 乳酸     | ● 内呼吸       |
| ○ 0.5M 焦性ブドウ酸 | ▲ 0.5M クエン酸 |
| △ 0.5M グリセリン  | × 0.5M 酢酸   |
| ■ 0.5M グルコース  |             |

2週間培養

4週間培養



がこれに次ぎ pH 7.0が最高値を示しており4週間培養菌では大体 8.0, 7.0, 6.0の順に酸素消費が低く、アルカリ側に至適 pHがあるようであつた。

### 総括並びに考按

結核菌の毒力株と弱毒あるいは無毒株、乃至は非病原性抗酸菌等の間に代謝過程上の相違が存在することは容易に想像されるところであり、この点をつきとめようとした研究はこれまで幾つか行われている。これに関し Geronimus & Birkeland<sup>16)</sup> は乳酸及び低分子脂肪酸に対する強毒株と弱毒株の態度を比較し、弱毒乃至無毒株はこれらの物質を有毒株よりも早期に酸化する事実を認めると共にこれによつて被検株の毒力を鑑別することが可能であると述べている。教室の佐藤<sup>17)</sup> は Geronimus らの実験を追試して彼らの成績を認めているが、多少の例外も無いとは云えないし、毒力そのものの概念についても未だ若干の疑義があるので、Geronimus の方法によつて直ちに強毒株無毒株の鑑別が出来るとまでは云い切れない。然し彼らの実験から毒力株と無毒株間に代謝上の相違がある事は十分窺われる所であり、教室の横井

<sup>18)</sup> も *Candida* と同時培養した場合の態度の相違から *Mycobacteria* の毒力菌と無毒菌の間にはその代謝において異なるもののある事を指摘している。

然し TCA cycle の中間産物に対して毒力・無毒株の態度の差違を認めた報告ははまだ無く、Holmgren et al<sup>19)</sup> もその研究において両者の間に本質的に異つた点を見出すことは出来なかつたと述べている。著者の行つた実験においても毒力株 H<sub>37</sub>Rv と BCG、鳥型菌竹尾株、*M. phlei* の間に Krebs' cycle の中間産物を利用する能力の差違は認められていない。

本実験に使用した以上4株はいづれも乳酸、焦性ブドウ酸、ブドウ糖、グリセリンを程度の差はあれよく利用し、クエン酸、シス・アコニット酸、コハク酸等は全く利用し得なかつた。 $\alpha$ -ケトグルタル酸、フマル酸、L-リンゴ酸に関しては成績が不定でこれを利用するものと余り利用しないものがあつたが、菌株による差違を見出し得る程のものではなかつた。醋酸に関してはもう少し濃度のもの(0.005 M)はいづれの菌株に対しても著明に O<sub>2</sub> uptake を増加せしめたが高濃度のものはかえつて呼吸を阻害した。Holmgren et al<sup>19)</sup> による同様な研究の成績を見るに、乳酸、焦性ブドウ酸、及び醋酸の3つが他にぬきんでて結核菌の呼吸を促進せしめ、0.1M のフマル酸、0.05M の  $\alpha$ -ケトグルタル酸、0.05M のオキザロ醋酸、0.5M のブドウ糖及びグリセリンが大体この順に呼吸を刺戟したが、0.05M のクエン酸及びコハク酸、0.005M のシス・アコニット酸等は菌の呼吸に対し全く促進作用はなく、クエン酸及びコハク酸は高濃度(0.5M)になるとかえつて阻害的に働いている。この成績は促進の程度に多少の差はあるものの定性的には著者の得た成績と全く一致するものである。これに反し Cutinelli<sup>20-24)</sup> は前述の如くコハク酸に呼吸促進作用のある事を認めており、Edson & Hunter<sup>12)</sup> もこの点については Cutinelli を支持しているが、何れの研究者も citrate が結核菌の酸素消費を増加せしめない点については一致しているようである。このようにクエン酸が結核菌の呼吸を促進もしないし又発育も支持しない理由については2つの可能性が考えられる。即ち結核菌の cell wall がクエン酸を透過しないためか、或いは citrate に関連している酵素系が endogenous respiration によつて供給される intermediate によつて飽和されてしまう為かの何れかであろう。なお山村<sup>10)</sup> はクエン酸シス・アコニット酸及び  $\alpha$ -ケトグルタル酸の酸化には一定の誘導期があること、及びこの誘導期は適応酵素の活性化によるものではなく細胞膜の不透過性によるものであらうと述べている。

培養日数については  $\alpha$ -ケトグルタル酸、*L*-リンゴ酸及びフマル酸を基質とした場合に多少菌の age が関係するらしく思われたのみで、他の場合は殆んど酸素消費量に関係は無いようであつた。又水素イオン濃度の変化による影響を調べた結果においても呼吸促進に特異な変化は見られず、 $H_{37}Rv$  株が他の strain に比して4週間培養の場合至適水素イオン濃度が稍アルカリ側に傾く程度に過ぎなかつた。

Krebs' cycle に関与する物質の結核菌に対する呼吸促進作用と発育促進作用との関係については大体において平行関係のある事が認められており、Holmgren et al<sup>9)</sup> はコハク酸を例外とすれば結核菌の発育を支持する物質はすべて菌の  $O_2$  uptake を促進せしめたと述べている。本研究の第1報<sup>20)</sup> において教室の今井が調べた所によれば、焦性ブドウ酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、乳酸、醋酸及びグリセリンが BCG の発育を促進せしめているが、これらの物質はすべて本報において呼吸促進作用を有するものであつた。但し  $\alpha$ -ケトグルタル酸は鳥型菌竹尾株に対しては僅かながら呼吸を促進せしめているが、本実験では BCG に対する効果は著明ではなかつた。更にもう1つ異なる点は今井<sup>20)</sup> の研究において BCG の発育にさほど関係のなかつたフマル酸が本実験においては鳥型菌の呼吸(特に1週間培養)をある程度促進している事である。然し両者の成績を比較する場合、一方は少量の発育中の菌を使用して得られた値であり、他方は大量の菌浮游液を用いての値であるから量的関係まで比較し得るか否かは疑問と云わなければならない。

最後に、結核菌における TCA cycle の存否については緒言の項にも述べたほかに楠瀬ら<sup>21)~23)</sup> は鳥型菌竹尾株より無細胞状態に酵素を抽出することにより、この strain に TCA cycle の存在する事を報告している。この cycle に属する物質による呼吸刺激の度合が、鳥型菌竹尾株、BCG、 $H_{37}Rv$  株、*M. phlei* の4株間において本質的な差のなかつた事から見て、竹尾株のみならず他の strain においても TCA cycle の存在する事は想像し得られる所であるが、これらは無細胞状態に酵素を抽出する今後の研究に俟たなければならないであろう。

## 結 語

血清 Kirchner 培地に1週間より5週間に至る培養を行つた鳥型菌竹尾株、*M. phlei*、*B. C. G.*、人型菌  $H_{37}Rv$  株の菌浮游液に T C A cycle に関与する基礎物質を加え、その呼吸に及ぼす影響についてしらべ、次の結果を得た。

1. Krebs' cycle intermediate に対する態度にお

いて上記株間に本質的な差違は認められなかつた。

2. 乳酸、焦性ブドウ酸、グリセリン、グルコースは高濃度のもの程著明に利用された。

3. 酢酸は高濃度では結核菌の呼吸を阻害し低濃度では菌の酸素消費を著明に増加せしめた。

4.  $\alpha$ -ケトグルタル酸、フマル酸は若い菌に対しては呼吸をある程度促進せしめたが古い菌に対しては効果なく、*L*-リンゴ酸は反対に古い菌に対し呼吸促進作用を示した。

5. *cis*-アコニット酸、コハク酸及びクエン酸はどの菌株に対しても酸素消費を増加せしめずクエン酸は高濃度になるとむしろ呼吸に対し阻止的に働いた。

6. 水素イオン濃度の影響は培養初期には酸性側後期にはややアルカリ性側に至適水素イオン濃度がある様に思われた。

(稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた大原教授に深謝致します)

## 参 考 文 献

- 1) Nakamura, T.: *Tôhoku J. Exptl. Med.*; 34, 231-245, 1938.
- 2) Cutinelli, C.: *Boll. ist. sieroterap. milan.*, 19, 88-94, 1940 a.
- 3) Cutinelli, C.: *Boll. ist. sieroterap. milan.*, 19, 141-145 1940 b.
- 4) Cutinelli, C.: *Boll. ist. sieroterap. milan.*, 19, 146-150 1940 c.
- 5) Bernheim, F.: *J. Biol. chem.*, 143, 383-389, 1942.
- 6) Oginsky, E. L., Smith, P. H. and Solotorovsky, M.: *I. Bacteriol.*, 59, 29-44, 1950.
- 7) Holmgren, N. B. & Youmans, G. P.: *Am. Rev. Tuberc.* 66, 416, 1952.
- 8) Holmgren, N. B., Millman, I. and Youmans, G. P.: *J. Bact.* 68, 405-410, 1954.
- 9) Boissevain, C. H.: *Proc. Soc. Exp. Biol. med.* 54, 342, 1943.
- 10) Millman, I. and Youmans, G. P.: *J. Bact.* 68, 411, 1954.
- 11) Edson, N. L.: *Bact. Rev.* 15, 147, 1951.
- 12) Edson, N. L., and Hunter, G. J. E.: *Biochem. J. (London)* 37, 563-571, 1943.
- 13) 岡 好万: *日本細菌学雑誌*, 11, 172, 昭31年
- 14) 末 興: *結核研究所年報(金沢大学)*, 13, 93, 昭30年
- 15) K. Minami, S. Hyodo, and I. Yamane: *Fuku-shima J. med. Science* 2, 99, 1955.
- 16) Gerovimus, L. H. and Birkeland J. M.: *Am. Rev. Tuberc.* 64, 520-533, 1950.
- 17) 佐藤孝治: *結核の研究* 第5集, 32, 昭31年
- 18) 横井敏夫: *結核の研究* 第6集, 59, 昭32年
- 19) 山村雄一: *結核*, 27-9, 450, 1952.
- 20) 今 井忠: *結核の研究*, 第5集, 26, 昭31年
- 21) 楠瀬正造・楠瀬恵美: *結核*, 28, 34, 1953.
- 22) 楠瀬正造・楠瀬恵美・永井定: *結核*, 28, 576, 1953.
- 23) 楠瀬正造・楠瀬恵美・山村雄一: *生化学*, 25, 458, 1954.