

氏名（本籍） うえ 植 まつ 松 とし 利 お 男

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 140 号

学位授与年月日 昭和51年12月8日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位論文題目 中枢性降圧薬 Clonidine 関連化合物の一般薬理並びに循環系調節中枢の作動機構に関する薬理学的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 小 澤 光 教授 鶴 藤 丞

教授 岡 野 定 輔

論文内容要旨

循環系調節中枢が視床下部や延髄に存在するであろうことは長年の間よく知られていた。これらの部位に norepinephrine (NE) が多量に存在すること (Fuxe, 1965) から, NE は循環系調節中枢における重要な化学伝達物質の一つとされている。その中枢における NE neuron 循環系に対してどのような役割を果しているのかは, 生理学, 薬理学者の関心の的である。従って, 近年 Hoefke ら (1966) の研究により, NE 類似作用を有し, しかも容易に脳血液関門を通過し得る物質, clonidine (2-[2,6-dichlorophenylamino]-2-imidazoline hydrochloride, が発見されたことは興味深いことである。

本研究は, clonidine 関連化合物の一般薬理作用並びに大槽内投与の clonidine と他の交感, 副交感神経作用性薬物による循環作用を検討して, その作用機序の薬理的な解明を行なったものである。

1. Clonidine 関連化合物の薬理作用

Clonidine 特有の薬理作用発現に果してその化合物独特の基本骨格が必要であるのか, また官能基を変えるとその薬理的な特性はどのように変化するのかなど, clonidine 関連化合物の構造活性相関に関する研究は少ない。そこで, guanidine 系化合物の薬理作用発現の主因が cation head である guanidine 基にあるところから, それより複雑な共鳴構造を有する aminoguanidino 基を導入した clonidine 類似化合物の薬理作用を検討した。

被検化合物は benzylidenehydrazino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine 化合物 (BHTP), 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-imidazoline (VII), 2,6-dichlorobenzylideneaminoguanidine (Wy-8678) ならびに clonidine である。

麻酔ラットの血圧に対して, BHTP 0.5~2.0 mg/kg (i.v) は比較的緩和な持続性降圧のみを示し, その中でもとくに 2,6-dichlorobenzylidene の anti-form 体 (VA) は最も強力な作用を示した。VII, Wy-8678 ならびに clonidine のいずれも 0.1 mg/kg (i.v) は初期に著明な昇圧後約 70 mm Hg の強力な持続性降圧を示した。自然発症高血圧ラットの無麻酔血圧に対して, VA, VII, Wy-8678 ならびに clonidine のいずれも 0.5 mg/kg (s.c) は 48 hr 以上持続する比較的緩和な降圧を示した。摘出モルモット下腹神経一輪精管標本に対し, BHTP 3×10^{-7} ~ 3×10^{-5} g/ml は電気刺激による収縮を抑制し, その中でも VA は guanethidine (Gua) に匹敵する抑制作用を示した。VII, Wy-8678 ならびに clonidine は比較的高濃度では抑制を示すが, 低濃度では逆に電気刺激による収縮を増強した。摘出ラット心房標本に対して, VA 3×10^{-5} g/ml は心拍数の減少のみ示したのに対し, VII, Wy-8678 ならびに clonidine 10^{-5} ~ 3×10^{-5} g/ml は収縮力の増大と心拍数の減少を示した。ほかの BHTP 10^{-4} g/ml はほとんど作用を及ぼさなかった。マウス回転運動に対し, BHTP 2.5~8.0 mg/kg (s.c) は持続性の抑制作用を示し, そ

の中でも VA は Wy-8678 2.5mg/kg (s.c.) と同程度の強力な抑制作用を示した。Clonidine 1 mg/kg (s.c.) は chlorpromazine (CPZ) より強力な抑制作用を示したが、持続は比較的短かった。ネコの行動に対し、VA, VII, Wy-8678 のいずれも 0.5mg/kg (s.c.) ならびに clonidine 0.1 mg/kg (s.c.) は鎮静催眠作用を示した。

以上のことから、clonidine 特有の薬理作用は必ずしもその化学構造に独特なものではないが、官能基である guanidino 基が立体構造になると、 α -sympathomimetic 作用が消失するなど、薬理的特性はかなり変わってくると考えられる。また aminoguanidino 基の導入は特性に影響を及ぼさないとと思われる。

2. 循環系に対する clonidine の作用機序の解明

Clonidine による血圧反応は主としてそれが有する α -sympathomimetic 作用に基因するとの報告 (Constantine ら, 1968; Schmitt ら, 1971, 1973; Bucher ら, 1973; Finch, 1974) に基づき、末梢交感神経系における NE 類似作用物質としての clonidine の性質を明らかにするために、少量と多量投与による麻酔ラットの血圧反応を諸種の交感神経作動性薬物との相互作用から検討した。また、最近、clonidine による徐脈作用は一部末梢作用機序によること (Armstrong ら, 1973; Pacha ら, 1975) や圧受容体迷走神経反射機構の中枢における促進効果によること (Kobinger ら, 1972; Laubie ら, 1974) が示唆されている。そこで、大槽内投与 (i.c.) の clonidine による麻酔ラットの血圧反応の伝達経路と clonidine による徐脈作用に対する末梢機序の関与の有無ならびにその作用機序を検討した。

Clonidine 0.1 mg/kg (i.v.) による初期昇圧とその後に引き続き降圧は nialamide, Gua. や hexamethonium (C_6) により影響されなかったが、cocaine (Coc.) や imipramine (IMP) 前処理では、持続の短い昇圧相のみ示した。Clonidine 1 mg/kg (i.v.) は持続性の昇圧のみ示し、その昇圧は C_6 , reserpine 前処理や副腎摘除ならびに脊髄切断などにより消失せず、Gua., Coc. や IMP により増強され、phentolamine (Phent.) により拮抗された。摘出輸精管標本に対して、clonidine $2.5 \sim 5 \times 10^{-5}$ g/ml は収縮作用を示し、その作用は reserpine 処理や除神経標本においても認められ、Phent. 処理により消失した。この clonidine による収縮作用は Coc. によりわずかに増強されたが、Gua. では影響されなかった。

Clonidine 1~25 μ g/kg (i.c.) は用量依存的に持続性降圧と徐脈作用を示し、末梢投与の場合にみられる昇圧は認められなかった。Clonidine 5 μ g/kg (i.c.) による降圧と徐脈作用は Phent (i.c.) 前処理により著明に抑制されたが、CPZ (i.c.), desipramine (DMI) (i.v.) ならびに atropine (Atr.) (i.v.) 前処理や両側頸部迷走神経切断により影響されなかった。

Clonidine 30 μ g/kg (i.v.) は心臓交感神経の比較的低頻度 (0.3~3 Hz) の電気刺激や DMI により引き起こされた脊髄ラットの頻脈に対して抑制作用を示し、その抑制作用は Phent. (i.v.)

処理により拮抗された。

以上のことから、clonidineは monoamine oxidase の影響や神経内への取り込みを受けにくい NE 類似作用物質として末梢と中枢交感神経系に作用し、昇圧と徐脈を伴う降圧を示すこと、clonidine による徐脈を伴う降圧は中枢に基因し、その伝達経路は主として交感神経幹であること、clonidine による徐脈作用の一部は心臓交感神経終末部の presynaptic site の α -受容体を介した神経終末からの catecholamine の遊離抑制によることなどが示唆される。

3. 大槽内投与の交感神経作動性アミンと副交感神経作動性薬物の循環作用

循環系に対する中枢交感神経作動機構の果す役割りを明らかにするために、麻酔ラットにおける大槽内投与の各種の交感神経作動性アミンによる循環作用を検討した。またある種の choline 作動性薬物は中枢交感神経系の活動を高めることにより昇圧作用を示すらしいとの報告 (Varagic, 1962; Kaul ら, 1972) に基づき、比較的 choline esterase により分解されにくい carbachol を用いて、その大槽内投与による循環作用を検討した。

NE 5 μ g/kg (i.c.) は Phent. (i.c.) 前処理により完全に消失する昇圧と徐脈を伴う降圧の 2 つに大別される血圧反応を示した。この NE (i.c.) による典型的な 2 つの血圧反応はともに両側頸部迷走神経の切断により影響されなかった。NE 5 μ g/kg (i.c.) による昇圧は Gua. (i.v.) により抑制され、DMI (i.v.) により増強された。Isoproterenol 0.05 ~ 0.5 μ g/kg (i.c.) は propranolol (Prop.) により抑制される頻脈を伴う降圧と昇圧作用を示した。Epinéphrine 5 μ g/kg (i.c.) は NE あるいは isoproterenol 様の、いずれか一方が優位の血圧反応を示した。Tyramine 1mg/kg (i.c.) はさらに複雑な血圧反応を示し、上記の薬物による血圧反応が混合した形で現われた。Carbachol 1 μ g/kg (i.c.) は末梢投与の Gua., Phent. や C_6 前処理により抑制される昇圧作用を示した。またこの昇圧は脊髄切断や大槽内投与の少量の Atr., C_6 や CPZ 前処理により抑制され、DMI により増強された。

以上のことから、中枢交感神経系には α -と β -sensitive zone が存在し、特に心臓に対してそれぞれ抑制と興奮の 2 つの相反する働きをすること、中枢交感神経系には α -sympathomimetic 作用により昇圧と降圧をきたす 2 つの機序があること、これらの作用の末梢循環への伝達経路は主として交感神経幹であることなどが示唆される。

総 括

Clonidine 関連化合物の交感神経系における薬理作用、ならびに clonidine と諸種薬物の中枢機構を介した循環作用を検討し、次の結果を得た。

1) Clonidine 類似の化学構造を有する aminoguanidine 系化合物は交感神経系に対して抑制作用ならびに鎮静作用を示し、それらの中で tetrahydropyrimidine 骨格を有する化合物は clonidine 特有の循環作用を消失した。

2) Clonidine は筋直接的に働き、 α -sympathomimetic 作用を示したが、その作用は mono-amine oxidase や catecholamine 取り込み阻害薬の影響をとくには受けなかった。

3) Clonidine は心臓交感神経の低頻度電気刺激や desipramine により引き起こされた脊髄ラットの頻脈を抑制し、その抑制作用は phentolamine により拮抗された。

4) 大槽内投与の clonidine は徐脈を伴う降圧のみを、一方、大槽内投与の norepinephrine は昇圧と徐脈を伴う降圧を示し、それらの血圧反応は大槽内の α -遮断薬により拮抗された。また大槽内投与の isoproterenol は β -遮断薬により拮抗される頻脈を伴う降圧と昇圧を示し、epinephrine と tyramine は norepinephrine と isoproterenol の作用が混合した血圧反応を示した。

5) 大槽内投与の carbachol は末梢投与の guanethidine や phentolamine ならびに大槽内投与の atropine や chlorpromazine により拮抗される昇圧作用を示した。

以上のことは中枢機構に α - と β - 作用機構と、循環系に対して興奮と抑制をきたす norepinephrine neuron の存在を示唆するものであり、また clonidine は抑制性の norepinephrine neuron により選択的作用すること、clonidine による徐脈作用の一部は末梢機序によることを示している。

審査結果の要旨

本研究は clonidine 関連化合物の一般薬理作用と化学構造との関連性と、大槽内投与した際の中枢における交感神経および副交感神経作動系から循環作用に及ぼす影響によって、clonidine のもつ作用機序の解明を試みたものである。

その内容は以下の3編よりなる。

1. Clonidine 関連化合物の薬理作用

Clonidine と類似構造を有する8種の化合物について薬理作用の検討をおこない、その降圧作用は官能基である guanidino 基か aminoguanidino 基が必要であることを認めたと、imidazoline 環か、pyrimidine 環になると効力が消失することなどを認めた。

2. 循環系に対する clonidine の作用機序

Clonidine の初期の昇圧相は、末梢における α -mimetic 作用によるもので、引き続いておこる持続性の降圧作用は中枢神経における α -mimetic 作用によることを確認した。

3. 大槽内投与による作用機序の解明

Clonidine の大槽内投与によって徐脈を伴う降圧のみを示し、 α -遮断薬により拮抗を示した。また carbachol は逆に昇圧を示したことから、機構として α および β 作用が循環系に作用し、clonidine は抑制性の norepinephrine neuron を選択的に興奮させて降圧をきたすことを解明した。

本研究は現在その作用機序が明確でない中枢性の降圧機構を、特殊な技術をもちいて解明したもので、有意義な研究である。

以上、新知見を論述した本論文は学位論文として価値あるものと認める。