

氏 名(本籍)                    ち            は            すけ            ひろ  
千            葉            祐            広

学位の種類                    薬            学            博            士

学位記番号                    薬            第            34            号

学位授与年月日                昭和45年2月20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                向精神作用を有する Triazine系化合物の薬  
理学的研究

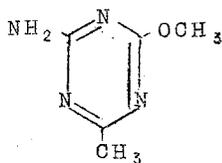
(主 査)

論文審査委員 教授 小 澤            光 教授 加 藤 鉄 三

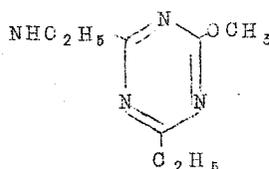
教授 内 山            充

## 論 文 内 容 要 旨

向精神作用薬をさがす目的で、約60種におよぶ一連の triazine 系化合物をスクリーニングし数種の化合物が著明な中枢作用を示すことを見出し、そのうち 2-methyl-4-amino-6-methoxy-s-triazine (CV399 と略) および 2-ethyl-4-ethylamino-6-methoxy-s-triazine (EEM と略) の中枢作用を中心として詳細な薬理的検索をおこなった。



2-methyl-4-amino-6-methoxy-s-triazine (CV399)



2-ethyl-4-ethylamino-6-methoxy-s-triazine (EEM)

### A) CV399 の薬理作用

#### i) 中枢作用を中心とした一般薬理作用

i) CV399 投与後、マウス、ラット、ネコおよびサルでみられる一般症状は長時間におよぶ鎮静を主とするが、大量投与時には下痢、唾液分泌亢進などもみとめられた。さらにネコでは瞬膜弛緩、サルでは馴化をきたした。ii) マウスの自発運動を著明に抑制し、中枢興奮薬の前処置による運動亢進を抑えた。iii) 麻酔薬催眠作用を増強し、電撃および pentylentetrazol 痙攣を抑制したが、strychnine 痙攣には無影響であった。iv) 鎮痛作用および体温下降作用は比較的弱く、血圧および呼吸には殆んど影響がなかつた。v) 中隔野破壊ラットの hyperirritability を抑制し、正常ラットの条件回避反応および逃避反応を同程度に抑制した。vi) 脳内 serotonin および尿 5-hydroxyindole acetic acid 量を殆んど変動しなかつた。

これらの成績は CV399 が major tranquilizer と minor tranquilizer との中間のカテゴリーに属すべき薬理的性質を有することを示唆したので、中枢抑制薬として初期臨床試験に提供された。しかし臨床試験において CV399 はうつ病の抑うつ症状、ことに離人症体験の改善に効果を示し、患者との意志疎通を良好にしたが、約半数例において情動の過度刺激に由来すると考えられる衝動的行動の増加を示した。この臨床成績を実験的に裏付けるため、ネコを用い

脳波学的に CV399 の作用を追求し次の成績を得た。

2) CV399の脳波作用 i) CV399はd-tubocurarine(d-Tcと略)で不動化したネコの海馬および扁桃核刺激によるafter-dischargeの持続時間を著明に延長した。この延長作用は"encéphale isolé"標本および慢性埋込電極ネコにおいても認められ、さらに慢性埋込電極ネコでは誘発閾値の低下をも認めた。ii) d-Tc不動化ネコおよび慢性埋込電極ネコの自発脳波には殆んど無影響であつた。iii) d-Tc不動化ネコを用い、脳幹網様体、尾状核、内側絨帯、視床正中核、視床下部などの諸部位刺激による誘発反応におよぼす影響を検討したが、CV399に由来すると考えられる変化はなかつた。

一般に海馬あるいは扁桃核などからなる大脳辺縁系の興奮性を高める薬物は海馬あるいは扁桃核after-dischargeの持続時間を延長し、刺激閾値を低下することが知られている。papiez(1937)やKaada(1951)の研究以来大脳辺縁系は情動と密接な関係にあることが知られ脳波学的にも新皮質系と異なつた特有のパターンを示し、薬物に対する反応性もかなり異なつてゐる。臨床医学的にも大脳辺縁系のafter-dischargeに同期してみられる激しい痙攣は精神運動発作に相当するといわれている。これらの知見はCV399が大脳辺縁系の興奮性を高め、その興奮増大が情動性刺激作用となつて臨床効果を挙げたということを示唆している。

#### B) EEMの薬理作用

スクリーニングテストの成績から判断してCV399よりさらに効力が強いと推定されたEEMの中枢作用を中心として、詳細な薬理学的検索をおこなつた。

1) EEMの中枢作用を中心とした一般薬理作用 i) EEMはマウス、ラット、ウサギ、ネコイヌ、サルにおいて自発運動減少、外来刺激に対する反応性低下、呼吸興奮、排便、唾液分泌亢進条件回避反応抑制などをきたした。ii) これらの一部の症状はcholine作動性であることを証明したが、EEMは末梢性choline作用およびcholinesterase阻害作用を欠くので中枢原発性と考えられる。iii) さらに中枢原発性と考えられるadrenaline作動性の血圧上昇、瞬膜収縮、唾液分泌亢進をも認めた。iv) マウスにおける麻酔薬催眠作用を増強したが、電撃痙攣に対し殆んど無影響であつた。v) 中隔野破壊ラットのhyperirritabilityを抑制し、正常ラットにカタレプシーを発現した。さらにラットの条件回避反応を特異的に抑制したが、サルのconflict behaviorには殆んど影響がなかつた。vi) ウサギおよびネコにおいて大量投与時でも決して痙攣を随伴しない呼吸興奮作用を示した。また末梢性血管壁拡張に由来する一過性のしかもEEM静注直後に限定された血圧下降をきたした。vii) ネコの脳波を著明に持続的に賦活した。この脳波賦活は行動上の抑制と同期し、いわゆる脳波と行動との解離(dissociation)を示した。viii) 極く弱い抗adrenalineおよび抗serotonin作用と脳内

amine量の軽度の増加が認められた。

以上の成績は EEM が一般症状における鎮静作用、麻酔増強作用、条件回避反応に対する抑制作用などの中枢抑制作用を示す反面、脳波賦活、交感神経興奮症状および呼吸興奮などの中枢興奮作用をも有することを示唆している。この脳波賦活および交感神経興奮症状をネコを用い電気生理学的に追求した。

2) EEM の脳波および交感神経系におよぼす影響。i) EEM は "encéphalé isolé" 標本の脳波を賦活したにもかかわらず、"cerveau isolé" 標本の脳波に対しては無影響であつた。また後部視床下部破壊ネコの脳波を正常ネコに比べ弱く賦活した。ii) EEM 投与後に行われる交感神経放電の賦活は反復的に発現する血圧上昇および瞬膜収縮を随伴した。これらの現象は後部視床下部を破壊した動物では認められなかつた。iii) Atropine は EEM によつて賦活された脳波を容易に抑制したが、交感神経興奮症状には無影響かあるいは軽度の増強を示した。iv) 大脳辺縁系(海馬)刺激による after-discharge の持続時間を著明に延長した。

以上の成績は EEM の脳波賦活に関する作用部位が頸椎第 1 位と midcollicular, pre-pontine 位との間に位置する脳幹網様体賦活系にあることを示唆したが、視床下部破壊ネコにおける脳波賦活が弱かつた事実は Kawamura ら(1961)が想定している中脳を介する視床下部賦活系にも EEM が一部関与していることを推定させる。EEM による脳波賦活が抗 choline 薬である atropine によつて容易に抑制され、choline 作動性機構の関与を示唆している。EEM は大脳辺縁系刺激による after-discharge の持続時間を著明に延長し、大脳辺縁系の興奮性を高めていることが明らかになつた。さらに交感神経興奮症状が EEM の後部視床下部に対する作用に起因していることを証明した。EEM は上記の如く、脳波賦活、交感神経興奮、呼吸興奮、大脳辺縁系の興奮性増大などをきたすにもかかわらず、行動上の抑制作用を示し、いわゆる脳波と行動との解離をひき起こすので、EEM の運動系におよぼす影響を検討した。

3) EEM の脊髄反射および筋収縮におよぼす影響。i) 正常麻酔ネコおよび除脳ネコにおいて EEM は屈曲反射を抑制したが、脊髄ネコではこの反射を促進し、同時に記録した supraspinal reflex である jaw opening reflex を抑制した。これら EEM 作用は正常 gallamine 不動化ネコ、脊髄ネコの多シナプス脊髄反射電位においても確認できた。単シナプス脊髄反射電位はいずれの標本でもかなり促進された。ii) 脊髄ネコでは EEM がシナプス前抑制を遮断し、この標本で得られた多シナプス脊髄反射促進の一つの原因がこの遮断作用であることを示唆した。iii) EEM は最大下の間接刺激に対する腓腹筋の収縮を著明に増大した。この増大作用は正常麻酔ネコでみられたが、脊髄ネコ、視床下部破壊ネコおよび中脳網様体破壊ネコでは認められなかつた。同様に reserpine 前処置ネコでも増大現象はなかつた。iv) 屈曲反射に

およびEEMの抑制作用および筋収縮増大作用はatropineの影響をうけなかつたが、筋収縮増大作用は $\beta$ -adrenergic blockerであるpropranololによつて抑制された。

v) Sherrington型除脳固縮は行動抑制をきたすEEMの用量において緩解されなかつた。

以上の成績はEEMが脳幹網様体に作用点を置く多シナプス脊髄反射抑制作用を示す反面、視床下部の興奮を介して血流中に遊離した内因性catecholamineに起因した筋収縮増大作用およびシナプス前抑制の遮断に由来した脊髄レベルにおける多シナプス脊髄反射促進作用を示し、これら相反する作用がEEMの中樞性筋弛緩作用を緩和していることを示唆している。

## 総 括

一連のtriazine系化合物をスクリーニングし著明な中枢作用を示したCV399およびEEMについて詳細な薬理的検索をおこない、次の成績を得た。

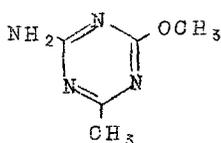
A) CV399の薬理作用 i) マウス、ラット、ネコおよびサルを用いて得た一般薬理に関する成績はCV399がmajor tranquilizerとminor tranquilizerとの中間のカテゴリーに入る中枢抑制薬であることを示唆した。ii) ネコを用いた脳波に関する成績はCV399の臨床成績を示唆する海馬あるいは扁桃核after-dischargeの著明な持続時間の延長作用を示した。

B) EEMの薬理作用 i) マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌおよびサルを用いて得た一般薬理に関する成績はEEMが種々の中枢抑制作用を示す反面、脳波賦活、交感神経興奮症状および呼吸興奮などの中枢興奮作用をも有することを明らかにした。ii) 脳波賦活の主なる作用点は脳幹網様体であり、交感神経興奮症状は後部視床下部に対する作用に起因した。さらにEEMは大脳辺縁系刺激によるafter-dischargeの持続時間を著明に延長した。iii) EEMは多シナプス脊髄反射を抑制し、筋収縮を増大した。

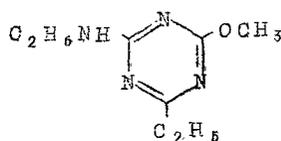
CV399およびEEMの中樞作用を詳細に検討し、CV399の置換基を一部変えたEEMが脳波賦活、交感神経興奮および呼吸興奮などの中枢興奮作用を示すようになったことを明らかにして構造—活性相関について若干の知見を得た。

## 審査結果の要旨

本論文は向精神薬を検索する目的で新しく合成された60種の一連の triazine 系化合物の効力をスクリーニング試験して、特に著明な作用を有するCV399とEEMの2種類の化合物を選び、この2種につき中枢作用を脳波の面より検討し、詳細なる薬理学的研究をおこなつたものである。



2-methyl-4-amino-6-methoxy-1,3,5-triazine (cv399)



2-ethyl-4-ethylamino-6-methoxy-1,3,5-triazine (EEM)

すなわちcv399はサル等の各種動物において長時間にわたるトランキライザー作用を呈し、その作用様式はmajor tranquilizerとminor tranquilizerの中間の性質を有することを証明した。またネコにおける脳波の検索では海馬および扁桃核刺激によるafterdischargeの持続を延長し、慢性埋込電極では誘発閾値の低下も認めた。これは本剤が大脳辺縁系の興奮性を高め情動の刺激をもたらす作用を有するものと考えた。

次にEEMは各種動物において自発運動の減少と外来刺激に対する反応性の低下や条件回避反応の抑制をきたした。

さらにネコにおいては脳波賦活、交感神経興奮症状を認めた。この成績からEEMの作用部位は脳幹網様体の賦活系に作用するものと推測した。つぎにEEMの脊髓反射および筋収縮におよぼす影響として除脳ネコでは、屈曲反射を抑制したが、脊髓ネコではこの反射を促進した。また多シナプス脊髄反射を抑制して、筋収縮を増大した。

以上の如く一連の triazine系化合物をスクリーニング試験して得られた強力なトランキライザー作用を有する化合物2種類の中枢作用を詳細に検討して本剤の臨床応用への道を開いた。

本研究は薬理学的立場から向精神薬を研究し、新しい、知見を加えたものである。

よって本論文は学位を授与するに値するものと認める。