



Title	ジブカイン塩基の作用性と物理化学的性質に及ぼす対イオンの影響
Author(s)	矢田, 登
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28937">https://hdl.handle.net/11094/28937</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	矢	田	登
	ヤ	タ	ノボル
学位の種類	薬	学	博
	ク	ガク	ボク
学位記番号	第	921	号
学位授与の日付	昭和	41	年 3 月 28 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻		
	ヤクガクケンリュウコウヨウヤクガクセンコン		
学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	ジブカイン塩基の作用性と物理化学的性質に 及ぼす対イオンの影響		
	ジブカインソウキのウツセイトモリジハセキチエイジ		
論文審査委員	(主査)	教 授 青木 大	
	(副査)	教 授 滝浦 潔 教 授 桦井雅一郎 教 授 青沼 繁	

## 論文内容の要旨

## 緒言

薬物の化学構造とその薬理活性に関する研究はその作用機構を解明し、またより有効な薬理作用を有する新化合物を合理的に設計する上に極めて重要である。

局所知覚麻痺剤についても古くからこの研究が行なわれているが、いまだ充分解明されるに至っていない。

化学構造と薬理作用に関する研究の方法には、一連の誘導体を合成してその作用性と構造の関連性をみる方法、例えば、炭素数や置換基の種類及びその位置との関連性を検討する在来からの方法に加えて一連の化合物の物理化学的性質を検討し、それらの性質と薬理活性との関連性を追求する方法が導入されてきた。これらの2つの方法は表裏一体のものであるが、特に作用機構がまだ解明されるに至っていないものについてはこの両面からの研究を行なうことが最も合目的と考えられる。

局所知覚麻痺剤はその好例である。その物理化学的性質として従来取り上げられているのは、油水分配率、表面張力、滲透性、Van der Waals 力、炭末への吸着力などで、これらの性質と局所知覚麻痺剤作用強度との相関性の検討が行なわれている。

しかしこの種の研究においても、同族列についてさえ、化合物の構造上の立体的因子が作用性と物理化学的性質の相関を解析するのに困難な問題を提起している。

このため物理化学的性質のうちで、どの性質が最も作用性に関与しているかをより明確にするには、立体因子を何らかの形で補正するか又は立体因子を除いたものについて研究する必要がある。

筆者は作用本体の構造上の立体因子の相違という点を除外して、物理化学的性質と作用性の相関性について基本的な検討を加えることを企図した。

すなわち、本研究は局所知覚麻痺剤塩基と局所知覚麻痺作用のない酸性物質との造塩により塩基の物理化学的性質が変化することを利用して、作用性との相関性について検討を加えたものである。

この方法によれば作用本体の構造には全く変化がないため、前述の目的に適った方法といえるが、更にこれは薬剤学的にも利用の途を開くものと考える。

なお、作用本体の塩基としてジブカイン塩基を撰んだが、これは低濃度で有効でありかつ造塩により親媒性が変化してもなお有効濃度に溶解可能なためである。

### 表面麻痺作用と親媒性

ジブカイン塩基の造塩に用いた酸は無機酸として、HCl, HI, HSCN, 芳香族スルfonyl酸として、p-Cl-benzenesulfonic acid, p-Br-benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, 芳香族カルボン酸として benzoic acid, salicylic acid, 脂肪族カルボン酸として phenylacetic acid,  $\alpha$ -phenyl-n-butyric acid の計10種である。

これらはいずれも塩酸ジブカインと、対応する酸の Na 塩との交換反応又は塩基と酸の等モルを溶解したのち溶媒を留去して製したもので、それぞれ適当な溶媒から再結して精製した。

これらの水に対する溶解度及びクロロホルム水系での分配率を測定すると、対イオンの種類により両者共かなりの変化を示した。

分配率の変化に関してはジブカイン塩の塩の解離度及び加水分解度の変化に関係するものと思われる。

また表面麻痺作用のうち、持続時間について家兎眼の瞬目反応を利用して測定したが、この場合にも対イオンの種類による変化がみられた。

この作用持続時間と油水分配率の相関性をみると、 $r=0.81$  なる相関係数が得られ、作用持続時間の変化はある程度油水分配率の変化に基づくことが認められた。

### 局所知覚麻痺作用の新しい判定法の考案

蛙坐骨神経を使用し Action Potential の消長を指標に、作用強度、作用発現時間、作用持続時間の測定法を考案した。

すなわち、作用強度の基準としては dose-response curve より half blocking concn. を求める方法をとった。

また、局所知覚麻痺剤溶液を神経に接触してから神経の Action Potential が (400 $\mu$ V に設定してある) 最初の  $\frac{1}{2}$  すなわち 200 $\mu$ V に低下するまでの時間を作業発現時間とし、更にこの時に薬物を含まないリンゲル液に切り換えて神経を洗滌することによって Action Potential が 100 $\mu$ V だけ回復するに要する時間を作業持続時間とする方法である。

この方法は神経組織との直接の接触を求めるので作用と物理化学的性質との相関性の検討には有用な一方法と考える。

ジブカイン塩基の伝導遮断作用及び物理化学的性質に及ぼす対イオンの影響とその相関性

10種のジブカイン塩について、前述の方法で作用強度、作用発現時間、作用持続時間を測定しジブカイン塩基のそれらの作用に及ぼす対イオンの影響を検討した。

また、物理化学的性質としては、油水分配率の他、油水分配速度、膜透過速度、拡散速度、蛋白結合について検討した。このうち油水分配速度及び蛋白結合における entropy 変化について作用性との関連をとり上げた報文は現今まで見当らないものである。

油水分配率と作用強度は相関係数  $r=0.93$  なる相関を示し、油水分配速度 ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ ) と作用時間については  $r=0.93$  なる相関を得た。

作用発現時間は対イオンの種類によりあまり変化なくこれは  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CHCl}_3$  分配速度に反映している。

のことより演者は作用時間に対応しうる因子として従来、用いられている油水分配率よりも、油水分配速度がより有力であると考える。また、膜透過速度、拡散速度については作用性との間に良好な相関性を認め得なかった。

一方、蛋白結合においては結合定数と作用強度の間には相関は求められず、entropy 変化との間に  $r=0.89$  作用持続時間と entropy 変化との間に  $r=0.93$  なる相関性を得た。

特に entropy 変化は系の ordering に関与するものであり、ordering の悪いものほど作用強度が強く、かつ作用持続時間が長いことはその作用機構の解釈上に一つの示唆を与えるものと考える。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は薬物が吸收、透過を経て組織への分配の結果、作用の発現に到る処の薬理活性とその薬物の示す物理化学的な性質の関連性を解明しようとしたもので、その対象として局所知覚麻痺剤を取りあげたものである。ところで薬物がその作用を発現する際、Receptor との相互作用を考えるときその薬物が構造的に異なったものであるとその作用性が機質的に異なる場合があり厳密な比較の対象となし得ないことが考えられる。

そこで著者はこの薬理作用をあらわす本体の形を変えることなしに物理的な性質を変化させる方法として局所知覚麻痺剤のジブカインをえらびその各種の塩を作り、作用本体であるジブカイン塩基に及ぼす対イオンの影響という新しい観点からその物理化学的な性質の変化と作用性の関係を明確にしようと試みた。

著者は各種の無機及び有機酸を用いて作ったジブカインの10種の塩について、これらの水に対する溶解度及びクロロホルム-水系での油水分配率に及ぼす対イオンの影響を観察し、ジブカイン塩基としての溶解度や油水分配率が対イオンの性質によりかなり変化し、この塩の解離定数や加水分解定数がこれに関係することを明らかにした。つぎに表面麻痺作用との関係を知るため家兎眼の瞬目反応によってこれらジブカイン塩類の水溶液の作用持続時間を測定すると対イオンの種類によりかなりの巾で変化することが認められ、作用持続時間と油水分配率の間には相当の相関関係のあることが認められた。しかしこの家兎眼を用いる方法は薬理活性を見る方法として少しく適確性を欠くうらみがある

ため著者は客観的にこれをつかむ方法を新に探索した。即ちカエルの坐骨神経線維束を用い矩形波電流刺激を与えて生じた興奮を *action potential* として捕足することによりその薬物の濃度による変化及び時間的変化からそれぞれの作用強度及び作用時間を適確、巧妙に求める方法を案出しこれによって各種ジブカイン塩の作用性と、それぞれの示す物理化学的性質を比較することを可能にした。一方物理化学的性質としては油水分配率の他に膜透過速度、拡散速度、蛋白結合に加えて、油水分配速度という従来取り上げられていなかった性質の重要性を認めてこれらの作用性との関連性を検討した。その結果、作用強度に対しては油水分配率が有力な物理化学的因素になることを明確にし、作用持続時間に対しては新しく導入した油水分配速度が有力な因子であることを示し、それぞれ相関性の高いことを明らかにした。また蛋白質との結合に於いては系の *ordering* の程度を示すエントロピー変化が作用強度及び作用持続時間と密接な相関性を有することを新たに見出し、作用機構の解明の上にも一つの新知見を与えることができた。

以上を要するに著者が局所知覚麻痺剤の効力判定に有力な新方法を考案したこと及びこれによってジブカイン塩基の作用性と物理化学的性質に及ぼす対イオンの影響を検討し、局所知覚麻痺剤の作用機構解明に大きな示唆を与えた事は薬学博士の学位を授与するに十分の価値あるものと認める。