

Title	Aminoalkylacylaminothiophene-誘導体の鎮痛作用について
Author(s)	林, 五朗
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29025
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	林	五	朗
	はやし	ご	ろう
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	7 9 8	号
学位授与の日付	昭 和	40 年	11 月 12 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	Aminoalkylacylaminothiophene-誘導体の鎮痛作用について		
論文審査委員	(主査)	教授 羽野 寿	
	(副査)	教授 川崎近太郎 教授 上原喜八郎 教授 青沼 繁	

論 文 内 容 の 要 旨

著者は鎮痛薬の薬理的検定法のうち、実用的な熱湯刺激法を改良し、鎮痛的性状を有する多数の aminoalkylacylaminothiophene-誘導体の中から有効なものを選び出し、その薬理作用、特に作用機序について morphine, pethidin 及び 1, 1-dithienyl-3-dimethylamino-1-butene hydrochloride (DTAB) 等と比較した。

即ち、熱、電気、化学、機械的な刺激を用いた従来の方法よりも、Ben-Bassat 等の方法によるマウスの全尾を58°Cの熱湯中に浸して起る翻尾反応の遅延によって検定する方法が比較の実用価値のあることを認めたので、更に刺激する温度、反復、部位及び動物の年令と疼痛反応との関係を検討した結果、49°Cでマウスの尾の先端から2/3を一様に刺激したときが最も検定に適し、マウスの年令は影響が少ないことを認めた。

薬物の鎮痛効果の指標には、薬物投与後の疼痛反応の閾値が投与前の閾値に比して明らかに大となる動物数を各投与量について求め、50%有効量を求めるが、本法では反応時間の頻度分布が対数正規型をとることを認めたので、2次元の正規分布の定義から、多数の正常動物を用いて反応時間の危険率1%の限界値を求め、その相関グラフに薬物投与動物の反応時間をあてはめ、限界値以上に反応時間を遅延した動物を鎮痛効果があるものとして ED₅₀ を求めるように考案した。この方法によって得た morphine, codeine, pethidin 及び DTAB の ED₅₀ を従来からの2, 3の検定法と比較したところ、感度良く検定出来ることを認めた。この方法によれば従来検定が困難とされて来た aminopyrine などの解熱性鎮痛剤及び2, 3の中枢抑制剤の鎮痛効果も検定が可能となった。

かくて新しい化学構造を有する一連の aminoalkylacylaminothiophene-誘導体の鎮痛効果を比較したところ、本誘導体が鎮痛効果を有するためには aminoalkyl 基に不斉炭素を必要とし、acyl 基には propionyl 基の導入が、tert-amino 基には methylphenethylamino 基の如く炭素数の多い置

換基の導入が、また aminoalkyl 基の炭素数は 2 個の場合に強力な鎮痛効果が得られることを見出した。

次いでこれら thiophene-誘導体がもつ鎮痛作用の機序を知るため、morphine に近い鎮痛効果を示した 2-(N-2-methyl-2-methylphenethylaminoethylpropionamido) thiophene succinate(No. 45) 及び pethidin に近い効果を有する 2-(N-1-methyl-2-piperidinoethylpropionamido) thiophene tartrate (No. 46) を選んで種々の薬理的な面から検討を加えた。

両化合物の鎮痛効果は鎮痛拮抗剤である nalorphine によって拮抗され、連続投与によってマウスは耐性を獲得し、マウスの腸内輸送を抑制して、散瞳、体温の下降を来たし、ラットでは体温の上昇、No. 46 は家兎、犬の血圧下降、No. 45 は家兎の血圧上昇、犬の血圧下降を来たし、共に呼吸抑制作用を有し、Levallorphone によって拮抗された。総じて以上の作用は morphine に類似するが、家兎摘出腸管の運動を抑制、また浸潤麻痺、抗ヒスタミン及び抗アセチルコリン作用を示すので、本誘導体の末梢作用は morphine よりも aminoalkylaniline-或いは dithienylalkylamine-誘導体に近いことを認めた。

次いで従来から麻酔剤、morphine 或いは morphinane 系薬物によって脳 -acetylcholine 量(脳 -ACh 量)が増加し、中枢機能と脳-ACh 量の変動に興味を持たれているが、未だ報告例は少ない。そこで著者は未だ検討されていない thiophene-誘導体及び他の合成鎮痛剤をとりあげたところ、No. 45, 46, D T A B 及び pethidin ではマウスの脳 -free, total 及び bound ACh 量を減少させ、morphine では脳 -free ACh 量をやや減少、total 及び bound ACh 量を増加し、これ等の鎮痛作用に拮抗する量の nalorphine を併用しても影響なく、脳-ACh の変動は morphine とは全く異なる作用を見出した。この脳内 ACh 量変動の成因を知るため、ACh の分解及び合成に關する酵素系について検討した。薬物投与後のマウスの脳 -homogenate の cholinesterase (C H E) 活性は pethidin によって増強の傾向を示すが、in vitro では抑制され、他の薬物では共に抑制される傾向を認めた。また、脳 -choline acetylase (C H A) 活性は morphine 及び pethidin で増強、No. 45, 46及び D T A B では対照群との間に有意差を認めず、拮抗剤の nalorphine 併用で morphine 及び pethidin の C H A 活性は正常値に近づいた。これ等の成績から morphine 投与の脳 -ACh 増加は酵素に対する影響が一因と考えるが、他の薬物では関連性を認めなかった。しかし、血液-脳-関門を通過しやすい ACh の前駆物質である DMA E 及び C H E 阻害剤の eserine は各薬物の鎮痛効果を増強し、鎮痛作用と脳 -ACh 代謝との関係を完全に否定することは出来なかった。

次に、No. 45 の中枢神経への作用点を家兎の脳波的な立場から morphine 及び No. 45 と同様に thiophene 核を有する D T A B について検討した。No. 45 によって、旧古皮質の脳波はいずれも高振幅徐波化したが扁桃核には速波成分が多く、D T A B, morphine に比べて旧皮質に対する抑制が弱かった。また、No. 45 は筋興奮性をもつが、これは末梢作用によることを証明した。また、大量投与によって誘導部位のすべてに発作発射が出現した。これ等自発脳波の変化は nalorphine の投与によって直ちに覚醒波に変わった。上行性網様賦活系に対し、いずれの薬物も抑制作用を有するが、No. 45 は中脳網様体覚醒反応を、morphine は視床覚醒反応を、D T A B は視床下部覚醒反応を最も強く抑制した。汎性視床皮質投射系に対し、No. 45 は視床正中核刺激による漸増反応を抑制するが、視床前腹側核刺激による反応を抑制せず、morphine は前者を促進し、D T A B では両反応を共に抑

制しなかった。特殊知覚路に対し、morphine 及び D T A B は内側毛帯及び視床後外側腹側核刺激による増強反応を抑制したが、No. 45 は前者のみを抑制し、本経路に於ける No. 45 の抑制作用は内側毛帯から視床後外側腹側核に移行するシナプスにあるものと考えられる。大脳皮質局所電位は No. 45 の投与で抑制されるが、その抑制度は D T A B 及び morphine よりも弱く、No. 45 の抑制作用は D T A B 及び morphine と同様に nalorphine によって拮抗された。

結 論

- 1) 鎮痛効果検定法は49°Cの湯でマウスの尾部の2/3を刺激し、得た成績を統計的手法で処理すれば従来の方法よりも感度よく比較できる。
- 2) 数多くの aminoalkylacylaminothiophene-誘導体の鎮痛効果を比較したところ、それらの acyl 基、aminoalkyl 基の種類、不斉炭素の有無によって変動し、その化学構造の変化と鎮痛効果との関係は diphenylalkylamine-或いは dithienylaminobutene-誘導体よりも aminoalkylaniline-誘導体に近い。
- 3) No. 45 及び No. 46 の一般薬理作用は morphine に類似した点が多い。
- 4) 脳-ACh 量の消長について ACh の合成と分解酵素活性に対する影響を比較したが、中枢抑制度及び鎮痛効果とは morphine ではほぼ一定の関係を見出せるが、No. 45, 46, D T A B 及び pet-
hidin では認められない。
- 5) 家兎を用いて No. 45 の中枢神経への作用点を脳波によって検討したところ、No. 45 は morphine, D T A B よりも扁桃核脳波を徐波化し難く、No. 45 は中脳網様体覚醒反応を最も強く抑制し、その抑制度は D T A B よりも弱い。視床覚醒反応の抑制度は morphine よりも、視床下部覚醒反応の抑制度は D T A B よりも弱い。視床正中核刺激による漸増反応は D T A B では無影響であるが、No. 45 では抑制され、morphine では逆に増強される。また視床後外側腹側核刺激による増強反応は No. 45 では抑制されない。No. 45 による自発脳波の徐波化及び大脳皮質局所電位の抑制は nalorphine によって拮抗される。

論文の審査結果の要旨

本論文は優れた鎮痛剤の合成に必要な効力検定法を確立するため、従来の方法を吟味改良し、その方法によって鎮痛剤として有望と思われる多数の Aminoalkylacylaminothiophene の新しい誘導体について効力検定を行ない、その中から 2-(N-2-Methyl-2-methylphenethylaminoethylpropionamido) thiophene succinate (以下 No. 45 と略記) 及び 2-(N-1-Methyl-2-piperidinoethylpropionamido) thiophene tartrate (以下 No. 46 と略記) が強力な鎮痛効果のあることを見出したので、それらの化学構造と鎮痛効力との関係を考察し、併せてそれらの薬理的な作用機序について検討したもので、次の新しい知見を得た。

- 1 熱湯刺激による鎮痛効果検定法を改良し、マウスを円錐形の固定器に入れ、尾の3分の2を49°Cで刺激したときの疼痛反応が最も鋭敏に認められる。

- 2 この疼痛反応の性質から、2次元の正規分布の定義を応用することによって鋭敏な検定を行なうことができる。
- 3 Aminoalkylacylaminothiophene -誘導体の鎮痛効果は Thiophene 核に導入された Acyl 基及び Aminoalkyl 基の種類によって著明に変動し、一定の構造活性相関が認められる。
- 4 No. 45 及び46の中枢神経作用を主にした一般薬理作用は Morphine のそれに類似している。
- 5 No. 45, 46の脳 -Acetylcholine (以下 Ach と略記) 量, Choline esterase 及び Choline acetylase 活性に対する影響と鎮痛効果とは Morphine では脳 -Ach 代謝とはほぼ一定の関係を認めるが, No. 45, 46, Pethidine 及び 1, 1-Dithienyl-3-dimethylamino-1-butene hydrochloride (以下 D T A B と略記) では認めない。しかし, 脳内に移行しやすい Ach の前駆物質の Dimethylaminoethanol 及び Choline esterase 阻害剤の Eserine は鎮痛効果を増強するので, 鎮痛効果と脳 -Ach 代謝との間には一定の関係があるものと考えられる。
- 6 No. 45の中枢作用点を家兎を用いて脳波的に検討し, その知覚伝導路の主要部に於ける刺激伝達の抑制機序を Morphine 及び D T A B のそれと比較しながら, その特異的な作用を明らかにした。

以上の如く本論文は従来から不満足であった種々の鎮痛効果検定法を吟味改良し, この方法によって多くの Aminoalkylacylaminothiophene の新誘導体の化学構造と鎮痛効果との関係を明らかとなし, さらにこの誘導体の薬理的な性質について既知の鎮痛薬と比較を行ない, 以って鎮痛剤の作用機序の一端を明らかにしたもので, 薬学の分野に於ける今後の鎮痛剤の生物学的検定並びに合成に貢献するところ大きく, 博士論文として価値あるものと認める。