

Title	S-Alkoxy carbonylthiamine類に関する薬理学的研究
Author(s)	上田, 元彦
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29798">https://hdl.handle.net/11094/29798</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	上	田	元	彦
	うえ	だ	もと	ひこ
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	1552	号	
学位授与の日付	昭	和	43	年
	11	月	14	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	<b>S-Alkoxy carbonylthiamine</b> 類に関する薬理学的研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田平太郎		
	(副査)			
	教授	川崎近太郎	教授	青沼 繁
			教授	上原喜八郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔緒 論〕

ビタミン B<sub>1</sub> 誘導体による大量療法は、近年臨床各分野—特に筋肉並びに神経疾患—にわたって広範囲に応用され、ある程度の効果が認められつつある。しかしながらその作用機構は不明に近く、作用機構の解明に必須であると考えられる B<sub>1</sub> 誘導体に関する薬理学的研究も少なく、且つ断片的である。私は易吸収性 B<sub>1</sub> 誘導体として S-Alkoxy carbonylthiamine (S-CAT) 類を選び、その薬理学的研究を行ない、2, 3 の新知見を得た。

### 〔本 論〕

#### 1. 急性毒性とその致死機構

Thiamine, O-Carbethoxythiamine (OCET), S-Carbethoxythiamine (CET), S-Carbobutoxythiamine (CBT) 並びに O, S-Dicarbethoxythiamine (DCET) の DS マウスにおける静脈内投与時の LD<sub>50</sub> は、それぞれ 94.8, 42.6, 585.7, 509.3, 441.6 mg/kg であった。そこで S-CAT による毒性軽減の作用機構を明らかにするため、ラット及びネコに S-CAT の生理食塩水溶液を連続静脈内に投与してその致死機構を検討した。ラット、ネコにおいても thiamine と S-CAT 間における毒性の強弱はマウスにおけると同様であったが、thiamine, OCET では呼吸麻痺作用が非常に強く認められるのに、S-CAT では投与直後に著明な呼吸興奮と腓腸筋収縮の増強が同期して認められ、逆に心機能に対する抑制作用が強まった (Fig. 1)。骨格筋収縮増強に基づく呼吸興奮作用が、S-CAT による毒性軽減の理由であると考えられる。

DCET による心拍動の停止が、DCET 自体に基づくのかあるいは DCET の代謝物質に基づくかを、血液中の B<sub>1</sub> 濃度を定量しながら当量の CET, OCET, thiamine さらに EtOH をラットの股静脈内に連続投与して検討したが、血漿中の DCET 濃度がその心拍動停止に最も相関があることが判

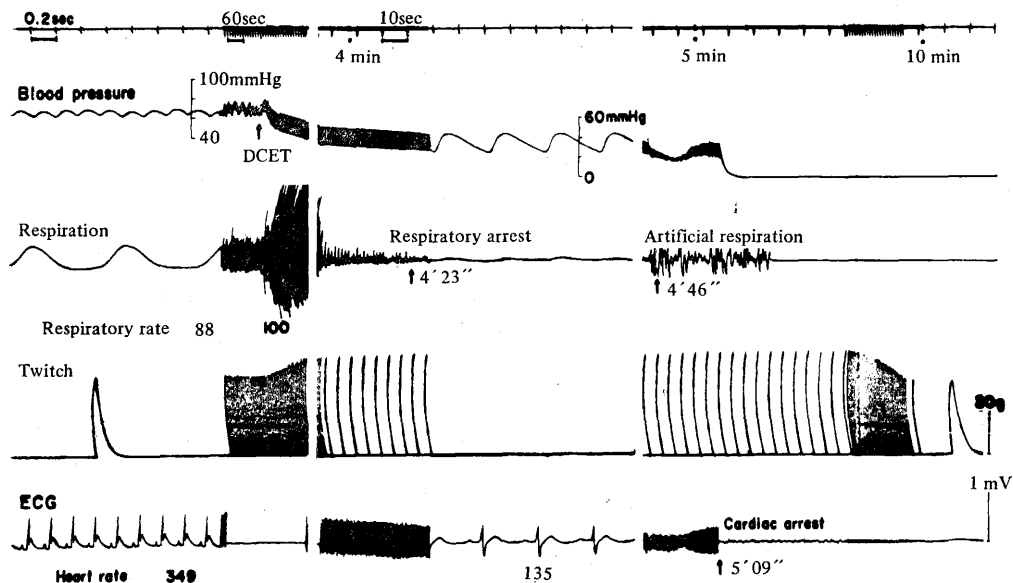


Fig. 1. Effects of DCET on the blood pressure, respiratory movement, twitches of gastrocnemius muscle and lead II ECG in rats. Respiratory arrest was followed by the cardiac arrest even under the artificial respiration

明した (Table I)。

ウサギ摘出心臓並びにモルモット摘出心房の自動収縮も thiamine あるいは S-CAT の大量投与により抑制されたが、その抑制作用強度は DCET > CBT > CET = thiamine の順であった。

## 2. 骨格筋収縮に及ぼす影響

S-CAT がラット腓腸筋の単収縮を著明に増強することが明らかとなったが、ネコ腓腸筋の単収縮をも同様に増強したので、摘出骨格筋標本を用いて DCET の収縮増強作用の機構を検討した。DCET は低濃度では間接刺激並びに直接刺激によるラット摘出横隔膜筋の収縮を共に増強したが、高濃度では間接刺激による収縮を抑制するにもかかわらず、直接刺激による収縮を増強し続けた。即ち DCET

Table I. Thiamine concentration in the rat blood by the intravenous infusion of thiamine derivatives in 100 mM saline solution

Thiamine derivatives	No. of rat	Dose (mg/kg)		Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )		Erythrocyte ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		R.A.	C. A.	thiole	thiazole	thiole	thiazole
DCET	6	665.9	793.5	1315.2	452.7	1249.6	210.7
	Sd.	$\pm 31.0$	$\pm 46.6$	$\pm 157.1$	$\pm 30.1$	$\pm 157.7$	$\pm 97.5$
CET	4	no	649.1*	1260.0	396.0	1759.0	330.0
	Sd.			$\pm 73.9$	$\pm 22.0$	$\pm 218.2$	$\pm 20.6$
OCET	5	89.8	679.0*	—	2300.6	—	1947.1
	Sd.	$\pm 9.4$			$\pm 83.9$		$\pm 265.8$
Thiamine	5	210.4	559.3*	—	2925.0	—	138.5 (2/5)
	Sd.	$\pm 13.4$			$\pm 132.0$		0 (3/5)

R.A. : respiratory arrest, C.A. : cardiac arrest, Sd. : standard error.

\* : equimolar doses of CET, OCET and thiamete to DCET.

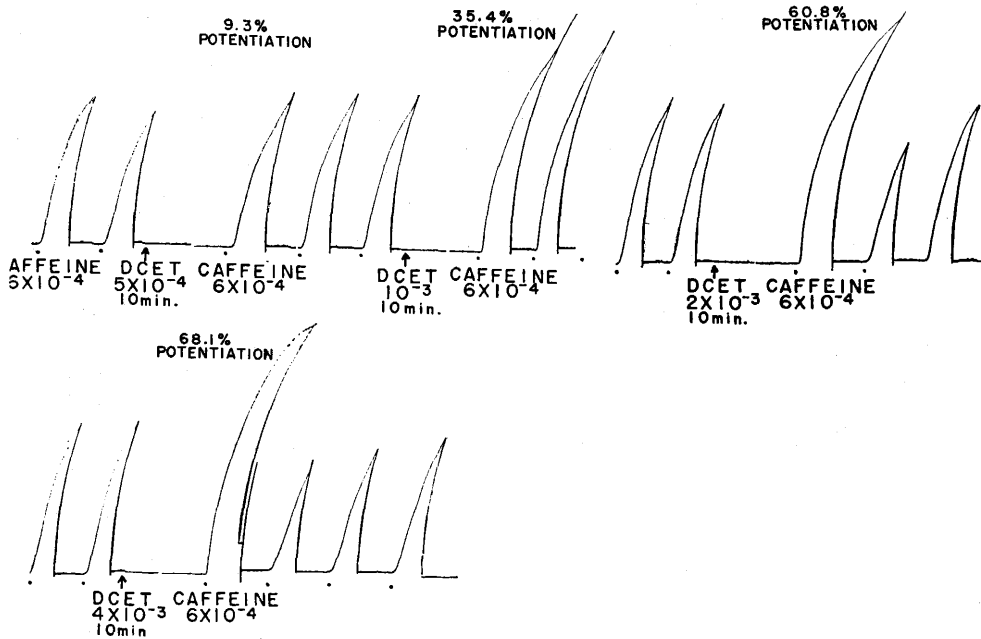
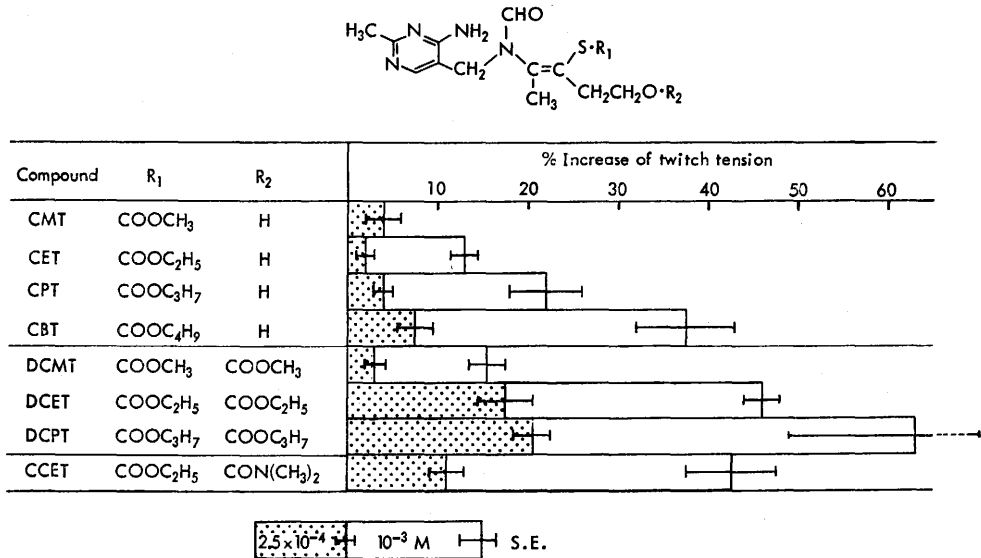


Fig. 2. Effects of DCET on the caffeine contracture of the toad isolated sartorius muscle. Marked potentiation in the caffeine contracture was observed by the pretreatment of DCET.

は d-tubocurarine 様に神経・筋伝導を遮断するにもかかわらず、筋直接の収縮増強作用を有した。DCET の作用機構として 1) 筋形質膜の興奮性亢進作用, 2) 興奮・収縮連関機構の促進作用, 3) 筋線維自体に対する収縮増強作用等が考えられる。しかしながら DCET によって脱分極剤 KCl によるカエル腹直筋の拘縮並びに veratrine アルカロイドによるガマ摘出縫工筋とラット摘出横隔膜筋の持続性単収縮は抑制され、DCET による単収縮増強作用はほとんど活動電位波形の変化を伴うことなく認められた。即ち DCET によって筋形質膜の興奮性は充められることなく逆に抑制された。DCET をたとえ大量投与してもカエル腹直筋、ガマ縫工筋の拘縮は認められなかった。したがって DCET の収縮増強作用は筋形質膜の興奮性亢進、筋線維の収縮増強によるものではないことが判明した。一方 caffeine は膜電位に関係なく筋小胞体から Ca の遊離を介して筋拘縮をおこすと考えられているが、DCET 前処置によってガマ摘出縫工筋の caffeine 拘縮は増強された。このことから DCET の興奮・収縮連関機構の促進作用が証明された (Fig. 2.)。

S-CAT, thiazole 型, acyl 型, disulfide 型, その他の  $B_1$  誘導体を使用して、ラット摘出横隔膜筋の収縮に対する構造特異性を検討するに、d-tubocurarine で神経・筋伝導を遮断した横隔膜筋において、S-CAT に収縮増強作用が認められた。1) S-CAT の収縮増強作用は、S-CAT 投与直後から認められ、2) 収縮増強作用は thiamine または組織中にて容易に thiamine に変換する TPD, TTFD では認められなかったが、3) 生物学的に  $B_1$  活性を示さぬ O-Dimethylcarbamoyl-S-carbethoxythiamine (CCET) で DCET に匹敵する収縮増強作用が認められた。したがって S-CAT はその化学構造のまま横隔膜筋の収縮増強に与ったものと考えられる。S-CAT における収縮増強作用の序列は Fig. 3. に示すとおりである。

Fig. 3. Effects of S-Alkoxy-carbonylthiamine on the twitch of rat isolated diaphragm.



### 3. 心律動に及ぼす影響

DCET の骨格筋作用は代表的な抗不整脈剤 quinidine のそれに類似するので、逆に DCET が心筋において quinidine 様の作用を有するのではないかと考え実験を行なった。モルモット及びウサギの摘出心房において、DCET は抗不整脈剤としての共通性質 1) pace-maker activity の抑制作用、2) 不応期延長作用、3) 興奮閾値上昇作用、4) 興奮伝導速度の遅延作用等を有していたが、

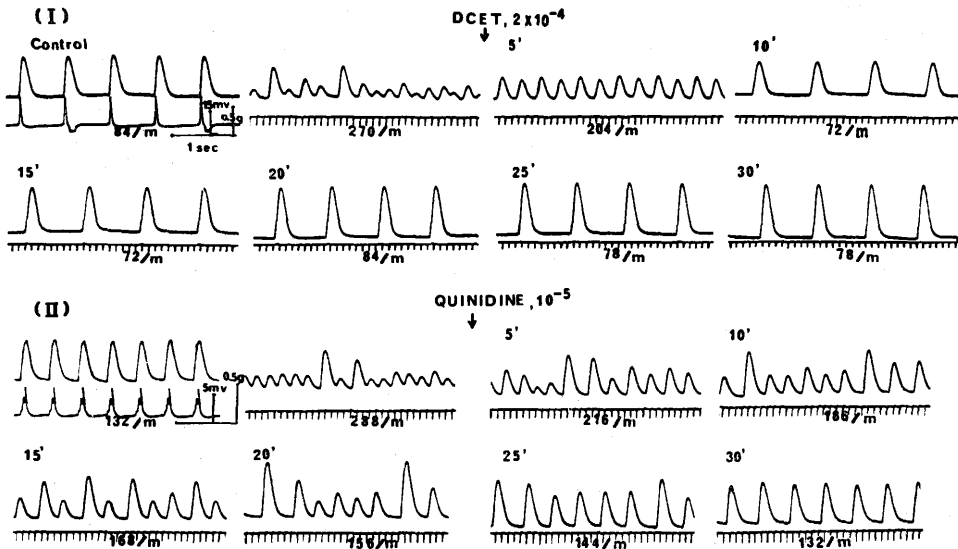


Fig 4 Effects of DCET and quinidine on the electrical fibrillation caused by the high frequency stimulation (10 c/sec, 3 msec) in the rabbit isolated atria. Numerals in the figure show the frequency of contraction in one minute. A marked atrial fibrillation disappeared by the administration of DCET in  $2 \times 10^{-4}$  or quinidine in  $10^{-5}$ .

その作用強度は quinidine に比しかなり劣った。ウサギ摘出心房の細胞内活動電位は、DCET によってその脱分極速度が減少すると共に再分極時間が延長した。DCET により心房形質膜の  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  に対する透過性が低下した結果と考えられる。そこでウサギ摘出心房に頻数電気刺激を加えて心房細動を誘発し、これに対する DCET, quinidine の作用を比較するに、Fig. 4. のごとく、DCET も軽微ながら抗細動作用を示した。麻酔ネコに methacholine (MCh) を静脈内に投与すれば、著明な血圧下降と房室伝導ブロック (A-Vブロック) が認められるが、この A-Vブロックは DCET 前処置によって抑制された。さらに麻酔ネコを開胸し、露出した右心房に MCh 投与と電気刺激を併用すれば、心房の局所電位が著明に短縮すると共に典型的な心房細動が得られた。この心房細動は DCET 投与により、quinidine 投与時と同様に、その発生が抑制されるか細動持続時間が短縮した。Thiamine または CCET 投与によっても MCh による A-Vブロックは抑制されたから、A-Vブロック抑制作用は S-CAT に特異的な作用ではなく、むしろ thiamine 骨格を持つ化合物の共通性質であると考えられる。

#### 4. 平滑筋臓器に及ぼす影響

ウサギ胃並びに小腸の蠕動運動は thiamine, DCET の大量投与によって抑制されたが、マウスの消化管管輸送能は両薬物によってほとんど抑制されなかった。Thiamine, DCET の生体消化管運動に対する抑制作用の機構を明らかにするために、thiamine と S-CAT の摘出消化管運動に対する作用を検討した。ウサギ摘出小腸の振子運動は thiamine, S-CAT によって抑制されたが、その作用強度は  $\text{DCET} > \text{CBT} > \text{CET} = \text{thiamine}$  の順であった。モルモット摘出小腸の蠕動反射に対する抑制作用から、thiamine の作用は自律神経節遮断薬 hexamethonium に類似するが、DCET の作用は atropine または papaverine 様であった (Table II)。Thiamine の各拘縮薬に対する拮抗作用は、自律神経節興奮薬 nicotine に対して特異的に強いが、拘縮薬の作用点が末稍になるほど拮抗作用は弱まり、抗 Ba 作用は全く認められなかった。之に反し S-CAT においては抗 Ba 作用が著明に認められた。イヌ小腸輪状筋の Ba 拘縮も CET, DCET によって抑制されたが、thiamine, OCET によって抑制されなかった。

Table II. Comparison of spasmolytic  $\text{ED}_{50}$  between thiamine derivatives in the guinea-pig isolated intestine

Spasmogen	Nic. $10^{-6}$	ACh. $10^{-7}$	Hist. $10^{-7}$	Ba. $5 \times 10^{-4}$
Thiamine der				
Thiamine	$1.8 \times 10^{-5}$ * ( $5.3 \times 10^{-3}$ M)	$2.5 \times 10^{-4}$ ( $7.4 \times 10^{-4}$ M)	$7.1 \times 10^{-4}$ ( $2.1 \times 10^{-3}$ M)	—
CET	$5.6 \times 10^{-5}$ ( $1.4 \times 10^{-4}$ M)	$5.0 \times 10^{-3}$ ( $1.3 \times 10^{-2}$ M)	$8.4 \times 10^{-4}$ ( $2.1 \times 10^{-3}$ M)	$8.4 \times 10^{-4}$ ( $2.1 \times 10^{-3}$ M)
CBT	$1.3 \times 10^{-5}$ ( $3.1 \times 10^{-5}$ M)	$1.3 \times 10^{-4}$ ( $3.1 \times 10^{-4}$ M)	$1.4 \times 10^{-4}$ ( $3.3 \times 10^{-4}$ M)	$1.8 \times 10^{-4}$ ( $4.3 \times 10^{-4}$ M)
DCET	$1.3 \times 10^{-5}$ ( $2.7 \times 10^{-5}$ M)	$1.1 \times 10^{-4}$ ( $2.3 \times 10^{-4}$ M)	$6.7 \times 10^{-5}$ ( $1.4 \times 10^{-4}$ M)	$1.3 \times 10^{-4}$ ( $2.7 \times 10^{-4}$ M)

\* ; g/ml concentration

## 〔結 論〕

1. S-CAT の急性毒性は thiamine のそれに比較して僅かに数分の一に減少したが、これは S-CAT の興奮・収縮連関機構促進に基づく呼吸興奮作用によるものと考えられた。
2. S-CAT はその化学構造のまま骨格筋の興奮・収縮連関機構に促進作用を及ぼし、骨格筋収縮を増強した。
3. S-CAT 中の一誘導体 DCET は摘出心筋標本において quinidine 様の形質膜安定化作用を有し、生体実験においては心房性不整脈に対して quinidine に匹敵する抗不整脈作用を示した。
4. S-CAT は消化管運動の促進神経・副交感神経の末梢機構、さらに平滑筋自体に対しても抑制作用を及ぼし、消化管運動を抑制した。

## 論文の審査結果の要旨

S-Alkoxy-carbonylthiamine (S-CAT) の急性毒性が thiamine のそれに比し数分の一に減少していることに端を発し、S-CAT が骨格筋の興奮・収縮連関機構を促進することを明らかにした。一方、S-CAT の一誘導体 O, S-Dicarbethoxythiamine が quinidine 様の抗不整脈作用を有し、且つ S-CAT が消化管運動を抑制する作用点を明らかにした。

本論文は、thiamine 誘導体の実地面における大量使用に関連して、その薬理学的問題点を明らかにしたもので、薬学博士の学位を授与するに適當であるとみとめる。