

氏 名	小 柳 津 達 <small>お やい づ すずむ</small>
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 2 号
学位授与の日付	昭和34年3月23日
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	防己科植物含有第四級 Ammonium 塩基 Cyclanoline および Steponineの薬理  (主 査)
論文調査委員	教 授 島 本 暉 朗 教 授 荒 木 千 里 教 授 堀 井 五 十 雄

### 論 文 内 容 の 要 旨

京都大学薬学科富田教授らによって、防己科植物から種々の第四級 Ammonium 塩基が分離されている。防己科植物 *Cyclea insularis* DIERS および *Stephania japonica* MIERS より、それぞれ新たに分離された Berberine 型の第四級 Ammonium 塩基 Cyclanoline (CN) および Steponine (SP) の一般薬理作用、特に筋弛緩作用ならびに自律神経節遮断作用を中心として Menisperine (MS) と比較するとともに、さらに、それらの薬物の胃分泌および膀胱機能に対する作用をもあわせ検討して、下記のごとき結果を得た。

1. 筋弛緩作用：生体位ラット坐骨神経腓腸筋標本では、CN は大量反復投与によって筋弛緩を招き、この効果は Eserine および Vagostigmin により拮抗された。しかし、SP は大量反復投与しても筋弛緩作用を示さなかった。

摘出カエル腹直筋に対しては、CN は自体カエル腹直筋を収縮したが、この濃度においても ACh 作用を抑制した。しかし、SP は自体無作用であるが、低濃度では ACh 作用を増強し、高濃度では ACh 作用を抑制した。このように、CN および SP が筋弛緩作用において d-Tc と異なる作用態度を示したことは、CN および SP が ChE 阻害作用を示す Berberine に似た化学構造を有する点をあわせ考えると、興味深いものがある。

2. 神経節遮断作用：CN および SP が神経節遮断作用を有することは、イヌ、ネコまたはウサギにおいて CN および SP が血圧下降作用を示し、この作用は Atropine 投与ならびに両側迷走神経切断の影響を受けなかったこと、さらに、迷走神経刺戟による血圧下降ならびに胃収縮、大内臓神経刺戟による血圧上昇、上頸部交感神経節前線維刺戟による瞬膜の収縮、鼓索神経刺戟による唾液分泌および Shay ラットの胃液分泌をそれぞれ抑制または阻止すること、ならびに、摘出心房、血圧、瞬膜および摘出小腸等において Nicotin の作用とも拮抗したことなどから明らかである。その強さは、MS に比して弱く、CN は MS のおよそ 1/5、SP はおよそ 1/2 であり、作用持続は MS と同様  $C_6$  に比していちじるしく短いもの

であった。さらに、CN および SP は血圧、摘出心房ならびに瞬膜等で Ad および NAd の作用を増強した。

以上の結果から、CN および SP はその化学構造が Berberine に類似しているが、Berberine とは、いちじるしく趣を異にする弱い筋弛緩作用ならびに神経節遮断作用を有することを確かめ得た。

3. 胃液分泌に及ぼす影響：Urethane 麻酔ラットで胃分泌量を滴数計を用いて検討した。Eserine および Vagostigmin が 100 $\gamma$ /kg で著明な分泌亢進をきたしたほかは、CN, SP および MS の大量投与によってもその抑制効果は著明でなく、また、切断迷走神経末梢端を刺戟しても著明な分泌亢進をきたさなかった。

幽門輪結紮一定時間後の胃分泌量を測定する Shay ラットでは、胃液ならびに酸分泌は CN, SP および MS により抑制された。Eserine および Histamine は、ともに Shay ラットでも胃液分泌を亢進し、両側頸部迷走神経切断によって胃液分泌はいちじるしく抑制され、酸分泌はほとんど認められず、また、これらのラットの胃液分泌は CN, SP および MS によりほとんど影響されなかった。

以上の成績の示すところは、胃、食道瘻犬で TEA が sham feeding による胃分泌を最も強く抑制したという Robertson の報告、および、十二指腸潰瘍患者で少量の Atropine 投与で起こる胃収縮は C<sub>6</sub> の併用により阻止され、胃酸分泌抑制時間が延長したという Kay and Smith の報告と軌を一にするものと思惟される。

4. 膀胱律動に及ぼす影響：膀胱内圧の変動を示標として薬物作用ならびに神経刺戟効果を検討した。まず、下腹神経刺戟により初めに軽い上昇と次いで著明な下降を認め、Ad および NAd も同様な効果を示した。これらの反応は、CN, SP, Atropine および Eserine によりほとんど影響されず、Imidalin によりほとんど阻止された。

骨盤神経刺戟により内圧は著明に上昇し、Ach も同様な効果を示した。骨盤神経刺激効果は、CN および SP により阻止されたが、Ach 作用は阻止されなかった。

Eserine は両作用を増強したが、節遮断薬の上記作用を著明に抑制した。

Atropine は Ach 作用を阻止したが、骨盤神経刺戟効果には全く無効であった。

以上の点より、下腹神経は交感神経性節後線維であり、Kuntz and Saccomano のいうごとく、排出筋にも弛緩的支配を示し、骨盤神経は、やはり Gruber らのいうごとく、副交感神経性節前線維と思われるが、Atropine が抑制効果を示さなかった点に関しては、今後の検討を必要とする。しかして、本成績の示唆するところから、膀胱の収縮を緩解するには Sympathomimetic な薬物または節遮断剤の適用が好ましいものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、防己科植物より分離した Berberine 型の第四級 Ammonium 塩基 Cyclanoline, および Steponine の一般薬理作用を検討したところ、比較的強い節遮断作用を確認し、種々の動物組織機能についてその性質を既知の遮断剤と比較した。その結果、これらの Alkaloids は Hexamethonium に類似する作用を示すことが明らかにされた。

また、Cyclanoline および Steponine を含む節遮断剤のラット胃液分泌ならびに猫膀胱律動に及ぼす影響を検討した。節遮断剤は胃液分泌を抑制するが、その効果は無麻酔の動物にのみ著明で、麻酔または頸部迷走神経切断動物では見られない。骨盤神経刺激による膀胱の収縮は Atropine によって影響されないが、節遮断剤によって緩解される。

これらの成績から、両機能の神経支配の特異性を明らかにした。

本論文は、抗 ChE 作用を有する Berberine 型 Alkaloid がその四級化によって節遮断作用を有すること、ならびに、膀胱の骨盤神経刺激による収縮が節遮断剤によって緩解される等、薬理的に貢献するところ大なるものあり、したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

---

〔主論文公表誌名〕

日本薬理学雑誌第 54 卷 (昭. 33) 第 6 号

〔参 考 論 文〕

- 諸種有機酸エステルおよびアミド誘導体の薬理 —  $\alpha$ - $\beta$ -Diphenylpropion 酸誘導体の Atropine 作用について —  
薬学研究 第 30 卷 (昭. 33) 第 2 号
- Nicotine methiadiides の薬理作用  
共著者 ~ 島本暉朗・川井清尚・金光 修・樋口秀雄  
薬理学雑誌 第 54 卷 (昭. 33) 第 6 号
- The Effect of Adrenaline and Noradrenaline on the Salivary Secretion of the Sympathetically Denervated Glands in the Dog  
(交感神経節切断後のイヌ唾液腺分泌に及ぼすアドレナリンおよびノルアドレナリンの影響)  
共著者 ~ 島本暉朗・井上邦夫  
The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 8 (1958), No. 1.
- The Mode of Hypertension in Response to Stimulation of the Thalamic and Hypothalamic Nuclei in the Rabbit  
(ウサギ視床および視床下部諸核の刺激による血圧上昇機転について)  
共著者 ~ 島本暉朗  
The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 9 (1959), No. 2. (予定)