

【 87 】

氏名	中 西 弘 則
	なか にし ひろ のり
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 183 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	<b>PHARMACOLOGICAL STUDIES OF XYLOPININE</b> (Xylopinine の薬理学的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 島 本 暉 朗 教 授 山 田 肇 教 授 荒 木 辰 之 助

論 文 内 容 の 要 旨

Phellodendron amurense Rupr. より半合成して得られた三級 Amine である Xylopinine, 2, 3, 10, 11-tetramethoxy-5, 6-13, 13a-tetrahydro-8-dibenzo (a-g) quinolizine (XYL) の化学構造は, 選択的な中枢神経系の Noradrenaline 遊離作用を有する Benzoquinolizine 誘導体および末梢性 Adrenaline 遮断作用を有する Yohimbine の化学構造と類似している。著者はマウス, 家兎, 猫および犬について XYL の一般薬理作用について検討した。

1) XYL 10 mg/kg 以上のマウス腹腔内投与では自発運動および呼吸抑制を伴う鎮静症状が出現した。XYL 70 mg/kg 以上の投与では短時間の鎮静症状の後, 間代性および強直性痙攣が出現した。XYL の50%致死量 (i. p.) は 71.5 mg/kg であり, 危険率5%における信頼限界は 61.6~82.9 mg/kg であった。

2) XYL 0.01 mg/kg 以上の静注は猫および家兎血圧下降および呼吸抑制作用を示した。XYL の血圧下降作用は両側迷走神経切断および Atropine, Pyribenzamine, Hexamethonium, SKF-385 (trans-dl-Phenylcylo-propylamine) などの前処置によりほとんど影響されないが Reserpine, Tolazoline または Dibenammine 前処置によってはやや減弱した。気管閉塞または両側総頸動脈閉塞による血圧上昇作用は XYL 2 mg/kg の静注により約80%抑制された。迷走神経または坐骨神経中枢切断端電気刺激による血圧上昇作用および視床下後部電気刺激による血圧上昇作用は XYL 2 mg/kg 投与により抑制された。XYL の血圧下降作用は脊髓猫においては消失し, 正常動物総頸動脈または大槽内注入では増強した。

以上の結果より XYL の血圧下降作用は中枢性機序によるものと思われる。

3) Adrenaline および Noradrenaline または DMPP 静注による血圧上昇作用は XYL 0.05mg/kg 以上の静注により抑制され, XYL 2 mg/kg 以上の静注では時に Adrenalin 作用の逆転が見られた。また, 大内臓神経電気刺激による血圧上昇作用も XYL 2 mg/kg 静注により 50~70%抑制された。

4) 猫瞬膜の静止時緊張に対して XYLはほとんど影響を及ぼさないが, Adrenaline または Noradrena-

line 静注による収縮作用は XYL 1 mg/kg 以上の静注により著明に抑制された。頸部交感神経節前線維または節後線維電気刺激による瞬膜収縮は XYL 1 mg/kg 以上の静注により抑制された。すなわち、XYL は比較的強い Adrenaline 遮断作用を示した。

5) XYL 1 mg/kg 以上の静注では無麻醉家兎脳波の安静波化をきたした。すなわち、XYL 投与後主に 1-3 cps 波が増加し、また、紡錘波の発現頻度が増加した。XYL 投与後の安静波出現時には脳幹網様体、視床髄板内核群および視床下後部の反復矩形波電気刺激に対する皮質運動領および海馬脳波の覚醒反応刺激閾値はいずれも上昇した、また、視床中心核および内側絨帯の低頻度 (8 cps) 反復矩形波電気刺激に対する Recruiting response および Augmenting response の刺激閾値も上昇した、Methamphetamine 1 mg/kg 静注による脳波覚醒反応は XYL 投与により抑制される傾向があったが、SKF-3853 mg/kg 静注による脳波覚醒反応はほとんど影響されなかった。

窒息および総頸動脈閉塞による脳波覚醒反応は XYL 1 mg/kg 以上投与により抑制された。対側海馬の反復矩形波電気刺激により海馬および皮質運動領脳波に見られた Seizure discharge は XYL の 1-2 mg/kg 投与により抑制されたが、10 mg/kg 以上投与ではかえって増強する傾向が見られた。

以上の結果から、XYL は化学構造上 Benzoquinolizine または Reserpine に類似するが、その鎮静作用、中枢性血圧下降作用、Adrenaline 遮断作用および脳波所見からは、むしろ Chlorpromazine に類似する全く新しい型の Tranquilizer に属するものと結論する。

### 論文審査の結果の要旨

Xylopinine は漢薬において種々の用途に利用されているキハダより分離された Phellodendrin から合成的に得られたもので、Noradrenaline 遊離物質 Tetrabenazine および Adrenaline 遮断薬 Yohimbine と化学構造上類似のものである。

Xylopinine は少量では鎮静的に、大量では興奮的に作用する点本剤はかなり強力であり、徐々に出現し、また持続性である血圧下降作用を示し、その作用機転は中枢性には Chlorpromazine に、また末梢性には Yohimbine に類する。

その  $\alpha$ -Adrenaline 遮断作用はかなり強力であるうえに持続的である。本論文においてもっとも詳細に検討されているのは Xylopinine の脳波学的研究である。Xylopinine は無麻醉の動物自然脳波を安静波化するのみならず、脳幹毛様体、視床髄板内核群および視床下後部電気刺激による皮質および海馬脳波覚醒反応および視床中心核および内側絨帯刺激による Recruiting および Augmenting response のそれぞれ閾値上昇をきたし、また Methamphetamine 作用とも拮抗した。これらの成績から本剤は鎮静をきたすのみならず、ある種の情緒反応にも抑制または促進をきたすものである。副論文において、さらに Xylopinine の輸精管作用をも検討している。

以上は、Xylopinine の中枢抑制ならびに血圧下降作用を詳究したものであって、本剤が Tranquilizer または血圧下降薬としての価値を示唆したものである。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。