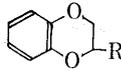
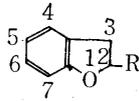


| | |
|---------|---------------------------------|
| 氏名 | 大 郷 利 治 おお ごう とし はる |
| 学位の種類 | 薬 学 博 士 |
| 学位記番号 | 論 薬 博 第 95 号 |
| 学位授与の日付 | 昭 和 46 年 9 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当 |
| 学位論文題目 | Benzofuran 誘導体に関する薬理学的研究 |

(主査)
論文調査委員 教授 高木博司 教授 山科郁男 教授 冨田謙吉

論 文 内 容 の 要 旨

本論文でありあげた benzofuran 誘導体は、抗アドレナリン作用や中枢性筋弛緩作用などの薬理活性の強い化合物が比較的多く見出されている benzodioxan 誘導体の酸素橋を1箇所取り除いた環を有するもので、化学構造と薬理作用の相関の面からも興味ある化合物と考えられる。



R : CH₂-NHR'

R : CH₂-NH(-)CH₂OR''

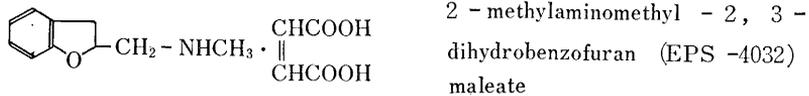
そこで著者は、豊島らの合成した benzofuran 誘導体42種について薬理活性スクリーニングを行い、その中から 2-alkylaminomethyl 2,3-dihydrobenzofuran 誘導体、特に、2-methylaminomethyl 2,3-dihydrobenzofuran(EPS-4032)に比較的強い鎮痛作用を見出した。さらに、2-(3'-alkoxypropylaminomethyl) 2,3-dihydrobenzofuran 誘導体に鎮静、鎮痛、筋弛緩ならびにアドレナリン作用の強い化合物を多く見出した。

この系列の誘導体は、Klupp らや Henatsch らが骨格筋弛緩作用があると述べている 2-(3'-methoxypropylaminomethyl) 1,4-benzodioxan (Quiloflex[®]) の化学構造に極めて類似するものであり、薬理的にも類似の作用を有していることがわかった。

そこで、本誘導体において、5または7位に種々の置換基を導入したり、3'位の alkoxy 基を変えた化合物についてその主たる薬理作用である脊髄反射抑制作用、鎮痛作用ならびに抗アドレナリン作用(α-遮断作用)に関する構造活性相関を検べた。その結果、7位がHか、CH₃またはClを有し、3'位がC₂H₅Oの場合いずれの作用も強く、5位に置換基を入れると作用が減弱することが見出された。被検化合物のうち、大部分のものにおいてその中枢作用と抗アドレナリン作用がほぼ平行していたことから、本 benzofuran 誘導体において認められた中枢抑制作用の発現には、その抗アドレナリン作用が寄与しているものと

推論された。

被検化合物のうち、EPS-4032 が比較的強い鎮痛作用を有することが見出されたので、その鎮痛効力、作用態度ならびに作用点をマウス、ウサギあるいはネルを用いて詳細に検討した。



EPS-4032 のマウスにおける鎮痛効力は codeine と同程度で、morphine の 1/5~1/10, aminopyrine の約5倍の強さを有しており、一方、安全域 (LD50/AD50) も aminopyrine の 2~9 に比べ EPS-4032 は 10~40 と非常に大きい値を示した。

EPS-4032 は軽度ながら morphine に拮抗する傾向を示し、また morphine 拮抗薬である levallorphan との併用で EPS-4032 の鎮痛作用は拮抗されず、むしろ逆に著明に増強されたことなどから morphine の鎮痛機序とは明らかに異り、非麻薬性鎮痛薬のカテゴリーに属するものと推定された。一方、reserpine や tetrabenazine の前処置で EPS-4032 の鎮痛作用は減弱ないし消失し、これらの抑制効果が 1-DOPA の投与で回復したことは、EPS-4032 の鎮痛作用の発現に脳内の catecholamine が重要な役割を果していることが示唆された。

EPS-4032 の鎮痛作用は、nialamide や SKF-525A の前処置で増強され、phenobarbital の前処置で減弱した。また、EPS-4032 の連続投与により耐性形成の傾向がみられたが、これらの現象は EPS-4032 の生体内での不活性化機構と関係しているものと考えられる。

ウサギの歯髄刺激による脳波覚醒反応やネコの内臓神経刺激による誘発電位に対し、EPS-4032 は明らかに morphine より強い抑制効果を示し、その作用は nalorphine で拮抗されなかった。また歯髄痛覚求心路、内臓神経痛覚求心路における電気生理学的研究により、EPS-4032 は痛覚受容器と第一次ニューロンの間には作用せず、脊髄から大脳皮質に至る経路、特に脊髄視床路および視床下部賦活系に抑制作用を有することを明らかにした。

以上のごとく、著者は benzofuran 誘導体の中から鎮痛作用、抗アドレナリン作用および筋弛緩作用の強い化合物を見出し、そのうち、鎮痛作用の強かった EPS-4032 についてその中枢作用を詳細に検討し、作用点および作用機序について興味ある知見を得た。

論文審査の結果の要旨

本論文は benzofuran 誘導体42種について薬理活性スクリーニングを行い、その中から 2-alkylamino-methyl 2,3-dihydrobenzofuran 誘導体に比較的強い鎮痛作用を、また 2-(3'-alkoxypropylaminomethyl) 2,3-dihydrobenzofuran 誘導体には、鎮静、筋弛緩、鎮痛および抗アドレナリン作用を有する化合物を見出し、そのうち鎮痛作用の強かった 2-methylaminomethyl 2,3-dihydrobenzofuran (EPS-4032) を採り上げて、詳細にその中枢作用を検討し、作用点および作用機序を明らかにしたものである。

すなわち著者はマウスにおいて EPS-4032 は morphine 1/5~1/10 の程度の鎮痛作用を示したが、ウ

サギにおける脳波学的研究, およびネコにおける誘発電位を指標とする研究から EPS-4032 は覚痛求心路に対して明らかに morphine より強い抑制作用を有することを見出した。また EPS-4032 の鎮痛作用は morphine 拮抗薬である nalorphine で拮抗されず, 逆に増強されることから, morphine の鎮痛機序とは異なることを示唆した。一方脳内モノアミンを減少させる reserpine や tetrabenazine の前処置で, EPS-4032 の鎮痛作用が減弱し, この効果は catecholamine の前駆物質である 1-DOPA 投与で回復したことから EPS-4032 の鎮痛作用の発現に脳内 catecholamine が重要な役割を演じていると推論した。

EPS-4032 の鎮痛作用は肝臓の薬物代謝酵素系の阻害薬である SKF-525A の前処置で増強され, 一方薬物代謝酵素を誘導する phenobarbital の前処置により減弱された。これらの事実から EPS-4032 は肝臓において不活性化されることが推論され, また EPS-4032 の反復投与により生じた耐性形成も, この不活性化機構の増加によるものと推論された。また本化合物の痛覚求心路における作用点は脊髓視床路および視床下部賦活系にあることを明らかにした。以上の知見は benzofuran 誘導体の薬理について有意義な新知見を加えたものである。

よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。