

氏 名	武 藤 照 子 たけ どう てる こ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 167 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 7 月 24 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	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	交感神経終末遮断薬の作用機序に関する薬理学的研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 高 木 博 司 教 授 山 科 郁 男 教 授 瀬 崎 仁

論 文 内 容 の 要 旨

Guanethidine および bretylium tosylate は、末梢性交感神経終末遮断薬の prototype とも言うべき薬物である。特に guanethidine 血圧下降作用が強く作用持続が長いという特徴を有し、重症高血圧治療薬の一つとして、現在も用いられている。両薬物の血圧下降作用は、主として、交感神経終末伝達遮断作用、神経衝撃による noradrenaline 遊離の速効性抑制作用—に帰せられている。しかし、その詳細な作用機構は、いまもって不明のままである。これまでに、Kubo & Misu は、guanethidine の伝達遮断作用が外液 Na^+ 濃度に依存する事実から、guanethidine は、神経終末部膜の Na^+ 透過性を亢進し、その結果、遮断を来たすとする説を提起している。一方では、これに相反する局所麻酔作用説、薬物が交感神経終末への特異的に蓄積され、その薬物の有する局所麻酔作用が増幅される結果、伝達遮断を来たすとする仮説が提起されている。その他にも、興奮分泌連関における Ca^{2+} 利用度減少説、内在性 noradrenaline 枯渇説、偽伝達物質説など、多くの仮説が提出されている。このように、仮説が多い理由の一つは、guanethidine 作用の複雑さ、すなわち、noradrenaline 遊離、noradrenaline とり込みの抑制、遅効性 noradrenaline 枯渇、局所麻酔作用などの併有していることによると考えられる。そこで、本研究の目的は、guanethidine に比し、より単純な交感神経終末遮断作用を有する guanidine 誘導体を見出し、この薬物をモデル化合物として、guanethidine の作用と比較検討することにより、これらの伝達遮断作用機構を、明らかにすることにあつた。

第一編において、4, 7-exo-methylene-hexahydroisindoline-ethyl-guanidine hemisulfate (No. 865-123) は、イヌ血圧に対して guanethidine 類似の三相性作用パターン、および効力を示し、両側総頸動脈閉塞に対する昇圧反射を抑制、外来性 noradrenaline に対する昇圧反応を増強した。また、No. 865-123 は、ウサギ心房および回腸の交感神経刺激に対する反応を抑制し、ラット心臓および脾臓の内在性 noradrenaline 含量を、投与24時間後に著明に減少した。これら作用の効力は、guanethidine にほぼ匹敵した。一方、No. 865-123 は、noradrenaline 遊離に由来する交感神経刺激様作用を示さなかった。ま

た、モルモット皮内麻酔法において、guanethidine および bretylium は、procaine に比し、作用発現が遅く、かつ持続性の強力な局所麻酔作用を示したが、No. 865-123 は、局所麻酔作用を全く示さなかった。これらの結果は、交感神経伝達断作用機構が、局所麻酔作用とは異なることを示唆しており、No. 865-123 は、局所麻酔作用を有さず noradrenaline 遊離作用が弱い点で、遮断作用機構解明のためのモデル化合物として有用であると考えられる。

第2編では、guanethidine との比較において、bretylium の交感神経終末へのとり込みと遮断作用の関係、および遮断作用の回復に影響する因子について検討した。Guanethidine は、noradrenaline と同じとり込み機構を介して、交感神経終末にとり込まれることが知られているが、bretylium のとり込み機構は、必ずしも明らかとはなっていない。本研究において、ウサギ回腸に対する bretylium の交感神経伝達遮断作用は、noradrenaline の神経終末へのとり込みを抑制するような種々の要因 Na^+ -free 液 (sucrose 置換)、低温 (10°C)、ouabaine 投与、低酸素などの前処置により予防されたが、遮断作用観察後の Na^+ -free 液あるいは低温後処置により回復されなかった。また、bretylium 遮断作用は、noradrenaline 前処置により発現しなくなった。これらの結果は、bretylium の交感神経終末遮断作用の成立には、guanethidine と同様、 Na^+ 感受性能動輸送機構—noradrenaline のとり込み機構—が必須であることを示している。また、bretylium 遮断作用観察後の Ca^{2+} 10 mM 液後処置は、持続性の回復を生じた。一方、 Ca^{2+} 10 mM 液後処置は、guanethidine 遮断作用を、部分的かつ遅効性に回復させたに過ぎなかった。この結果から、bretylium 遮断作用において、伝達物質の遊離部位における Ca^{2+} との拮抗が主要な因子となっているが、guanethidine 遮断作用においては、別の機序—たとえば Na^+ との相互作用—がより重要であると考えられる。

Guanethidine が交感神経終末部膜の Na^+ 透過性を亢進すると仮定すれば、逆に guanethidine は Na^+ 減少により終末部に生ずる現象を抑制するはずである。

第3編においては、外液 Na^+ 減少によるウサギ心室切片からの noradrenaline 遊離増大を指標として、guanethidine, No. 865-123, bretylium の作用を比較検討した。 Na^+ 除去 (sucrose あるいは choline 置換) による noradrenaline 遊離増大は、外液 Ca^{2+} 濃度を増減することにより影響されない事実から、神経刺激を介する伝達物質の Ca^{2+} 依存性遊離とは質的に異なる現象と考えられる。No. 865-123 および低濃度の guanethidine は、 Na^+ 減少による noradrenaline 遊離増大を用量依存性に抑制した。高濃度の guanethidine および bretylium は、それ自体、自発性 noradrenaline 遊離を著明に増大し、 Na^+ 減少による noradrenaline 遊離増大を抑制しなかった。Tetracaine 前処置は、No. 865-123 および guanethidine の上記抑制作用を拮抗したが、一方、両薬物の心室切片への蓄積に無影響だった。これらの結果は、両 guanidine 誘導体が、交感神経終末において Na^+ 透過性を亢進することを示している。さらに、guanethidine は、30分間前投与するだけでも、その後の Na^+ 減少による noradrenaline 遊離増大を抑制した。この guanethidine の抑制作用は、薬物前投与を低温下 (0°C) で行なうことにより予防された。Guanethidine の心室切片への蓄積は、低温下で著明に抑制された。この事実は、guanethidine が、神経終末内にとり込まれた後30分以内に Na^+ 透過性を亢進することを示しており、伝達遮断作用の時間経過によく一致する。

以上の結果より、交感神経終末遮断薬の作用発現には、 Na^+ 感受性能動輸送機構を介した薬物の終末部への蓄積が必須であり、bretylum は、興奮—分泌連関において Ca^{2+} 拮抗する結果、遮断を来たすと考えられる。これに対し、guanethidine および No. 865-123 は、神経終末部にとり込まれた後、内側から膜に作用して Na^+ 透過性を亢進し、おそらくは、終末部の持続性脱分極を起こす結果、交感神経伝達を遮断するものと推論される。

論文審査の結果の要旨

本論文は交感神経終末遮断薬のうちとくにグアネチジンおよびブレチリウム・トシレート的作用機構を追究したもので、今までこれらの薬物の作用機構については各種の説があり、未解決のまま残されていたものである。

まず著者はグアニジン誘導体20種について薬効スクリーニングを行ない、この中から4,7-エクソメチレン—ヘキサヒドロイソインドリノ—エチル—グアニジン・ヘミサルフェート (No. 865-123) がグアネチジンに匹敵する血圧下降作用、交感神経終末遮断作用およびノルアドレナリン遊離（枯渇）作用をもつが、局所麻酔作用を示さないことを見出し、これらの研究からグアネチジンの作用機構とその局麻作用とは無関係であることを明らかにした。

次に、ウサギ回腸におけるブレチリウムの交感神経終末遮断作用の成立には、 Na^+ 感受性能動輸送機構を介したブレチリウムの神経終末への取り込みが必須であり、また Ca^{2+} との競合が主要な因子になっていることを明らかにした。一方グアネチジンの遮断作用の成立には Ca^{2+} 感受性能動輸送機構が必要である点はブレチニウムと共通であるが、 Ca^{2+} よりむしろ Na^+ との相互作用が主要な因子になっていることを明らかにした。さらに、心室切片での実験からグアネチジンは交感神経終末部に取り込まれ、内側から膜に作用して、 Na^+ に対する透過性を亢進し、遮断作用をきたすとの推論に達した。

以上の知見はグアネチジンおよびブレチリウムの交感神経終末遮断機構について薬理学的に有意義な新知見を提供した。

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。