Pyratrione (ピラトリオン) の実験的 ウサギ高血圧における降圧作用

寺 沢 富 士 夫^{*1} 池 田 正 男^{*1}
栗 原 博^{*1} 鈴 木 孝 臣^{*2}

Effect of Pyratrione on Blood Pressure of Chronic Hypertensive Rabbits Produced by Unilateral Renal Artery Constriction

Fujio TERASAWA^{*1} Masao IKEDA^{*1} Hiroshi KURIHARA^{*1}
and Takaomi SUZUKI^{*2}

^{*1} The 3rd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University of Tokyo

^{*1} The Yokufūkai Geriatric Hospital

The hypotensive effect of Pyratrione [3-(3-hydroxy-hydrocinamoyl)-b-methyl-2H-pyran-2, 4(3H)-dione] has been demonstrated in spontaneously hypertensive rabbits. This study was undertaken to see whether or not this agent could significantly lower the blood pressure of chronic Goldblatt type hypertension of rabbits. The result showed that successive 3 days administration of this agent effectively lowered the blood pressure of these hypertensive rabbits, when compared with the blood pressure in pre- and post-administration phases of these animals as well as with the blood pressure of the control rabbits.

Key Words : Pyratrione, Rabbits, Goldblatt hypertension, Hypotensive effect

はじめに

微生物が産生する特異酵素阻害物質の一つである Oudenone (ウデノン)¹⁾²⁾ は特異的にチロジン水酸化酵素 (Tyrosine hydroxylase; TH と略) を阻害し, 他方では自然発症高血圧ラット (SHR

Fig. 1 Structure of Pyratrione [3-(3-hydroxy-hydrocinamoyl)-b-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione]

^{*1} 東京大学医学部第三内科

^{*2} 浴風会病院

Table 1 Course of Blood Pressure in Pyratrione and Placebo Groups

Phase and date	Pre-administration phase						Administration phase						Post-administration phase (I)				Post-administration phase (II)								
	1st.	2nd.	3rd.	4rt..	5th.	7th.	1 st.		2 nd.		3 rd.		1 st.	2nd.	3rd.	1 st.	2nd.	3rd.	4 th.	5 th.	7 th.				
							25 /VII		26 /VII		27 /VII		28 /VII		1 /VIII										
Rabbit No.	18 /VI	19	20	21	22	24	Before	(1)*1	(2)*1	(3)*1	Before	(1)*1	(2)*1	Before	(1)*1	(2)*1	Before	(1)*1	2	3	4	5	6	8	
No. 105	143	142	144	130	120	134	135	109	111	128	122	107	125	135	128	131	128	100	105	116	114	120	90	91	
No. 106	150	140	134	141	133	161	162	150	142	160	134	120	109	143	158	145	150	129	140	150	128	120	127	124	
No. 110	144	158	155	149	151	143	141	128	125	115	136	138	124	128	110	131	150	114	150	154	156	142	154	130	
No. 111	179	174	180	170	180	182	177	173	164	164	170	160	157	167	172	170	180	156	190	200	175	190	189	170	
No. 115	184	154	156	151	151	141	148	148	151	141	149	138	118	141	125	145	151	118	130	150	130	140	133	148	
No. 122	193	170	197	170	180	160	184	172	172	180	174	133	138	173	167	146	170	177	187	200	173	194	171	172	
No. 126	157	150	150	152	164	174	164	162	149	162	149	123	137	148	145	150	150	149	175	180	162	149	140	140	
Mean and S.E.*2	164.3 ± 7.8	155.4 ± 4.9	159.4 ± 8.2	151.9 ± 5.5	154.1 ± 8.6	155.9 ± 6.5	158.7 ± 6.9	152.8 ± 6.6	144.8 ± 8.2	147.6 ± 9.9	148.6 ± 6.7	133.4 ± 5.3	127.1 ± 6.8	146.4 ± 6.9	144.6 ± 8.6	145.0 ± 4.9	156.4 ± 6.0	138.7 ± 8.5	153.1 ± 12.5	162.7 ± 12.7	152.4 ± 7.5	147.7 ± 9.6	150.0 ± 5.9	138.1 ± 10.7	139.0 ± 10.5
Mean and S.E.		156.8 ± 2.8					158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.							158.7 ± 6.9				143.3 ± 2.5						148.8 ± 5.4							148.3 ± 4.5	
Mean and S.E.																									

*1 (1), (2) and (3): 3, 6 and 9 hrs after administration of Pyratrione and placebo.

*2 S.E.: Standard error.

*3 Mean and standard error were calculated using blood pressures at (1) and (2) during 3 days of administration of Pyratrione and placebo.

*4 Bleeding was fairly after taking the venous blood from the rabbit ear.

と略)において顕著な降圧作用を示す。この際 Oudenone の構造式がアルカリ性条件下でとる β -trione 構造が TH 阻害に密接に関係していることが確認された³⁾。

梅沢らはこの事実に着目して理論中心型に有機化学的展開を行い、Oudenone 同族体約 350 種を合成し、このなかから TH およびドーパミン β 水酸化酵素 (dopamine β -hydroxylase ; DBH と略) 阻害効果を示し、SHR において十分な降圧作用がある安全性の高い物質として“Pyratrione(ピラトリオン)”系化合物を選択した。

その構造式を Fig. 1 に示す。Pyratrione の TH に対する 50%阻害活性 (基質 tyrosine) は 2.4×10^{-4} mol で、DBH 50% 阻害活性 (基質 tyramine) は 4.3×10^{-5} mol である。両酵素とも catecholamine の生合成に関与し、それらの阻害物質の投与により SHR の血圧が下降すると考え

られている。

これらの事実から、われわれは SHR と成因を異にする実験的ウサギ慢性高血圧に対する Pyratrione の降圧作用を検討した。

方 法

日本在来種白色雄性ウサギの一侧 (左側) 腎動脈に径 9 mm の銀性クリップをかけてのち、6 カ月以上経過し、毎週一回の血圧測定時に常に高血圧 (140 mmHg 以上) を示したもの⁴⁾ (体重 3.1 kg~3.7 kg) 12 羽を用いた。これらウサギを 2 群 (Pyratrione 群 7 羽, 対照群 5 羽) に分かった。実験期間中、ウサギの血圧は日曜を除き毎朝午前 8 時より午前 9 時の間に耳介中心動脈にて非観血的に測定した。飼料は日本クレア CR-I 固型飼料 100 g を投与し、水分は自動給水装置により水道水を自由に飲水させた。実験は社会福祉法人浴風

Fig. 2 Course of blood pressure by oral administration of Pyratrione and of placebo in chronic stage of hypertension of rabbits produced by unilateral renal artery constriction.

** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$, + : < 0.10 , without parenthesis : t-test tithin each group (reference value is that 25/IV before administration), with parenthesis ; t-test between two groups.

会にて行い、期間は1973年6月18日から7月8日に至る3週間である。1週間の観察期間後、実験群にはPyratrione 25 mg/kg をオカラ (bean-curd refuse) に混じて3日間毎朝9時に経口投与し、対照群にはオカラのみを投与した。投与初日には投与前、投与後3、6および9 hr 後に、投与2日目、3日目には投与前、投与後3および6 hr 後に血圧を測定した。

成績

Pyratrione 群、対照群の血圧の経過を Table 1 および Fig. 2 に示す。Pyratrione 群では投与初日より血圧は下降し、投与期間中持続した。Pyratrione 群の群内比較では投与期間3日のいずれの血圧測定時にも投与前値 (Pyratrione 投与初日の投与前血圧値) に比べ有意な血圧の下降を示し2日目の6 hr 後に最低値を示した (投与初日前値に比べ19.9%減)。また投与3日間とも投与6 hr 後に最低値を示す傾向が認められた。Pyratrione 群と対照群との群間比較では投与期間3日間のいずれの測定値も Pyratrione 群で対照群に比し有意な血圧の下降を示した。

考察

SHR で Pyratrione 50 mg/kg, 12.5 mg/kg, 3.1 mg/kg を経口的に1日1回3日間投与すると、いずれの投与量でも明らかな血圧下降がみられ、その下降率はそれぞれ24.5%, 20%, 14%であったという⁵⁾。われわれの実験では投与量は1日1回25 mg/kg であったが、血圧下降率は約20%とSHR におけるとはほぼ同様な成績を示した。

SHR においては catecholamine 代謝に関連して幼若ラット (3週齢) の末梢組織では腸間膜血管、副腎で DBH 活性が Wistar ラットに比べ有意に高く、また脳内では DBH 活性が青斑核で有意に低く、TH 活性が視床下部で有意に高いという成績が報告⁶⁾⁷⁾されており、SHR で catecholamine 代謝異常があることが推察される。然しながら他方、Goldblatt 型ウサギ高血圧では、その急性期において血漿レニン活性の上昇をみるが、慢

性期には正常値かあるいはやや高値を示すのみで、慢性期の高血圧の維持にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系にかかわって神経性の因子が関与していると一般に考えられている。然しこの事は未だ推測の域に留まっており確証はない。更に SHR に認められるような酵素学的レベルでの異常のごとき catecholamine 代謝の Goldblatt 型ウサギ高血圧における異常の有無は不明である。それ故、Pyratrione がいかなる機作で Goldblatt 型ウサギ高血圧の血圧を下降せしめるのか、DBH, TH 活性の測定を行っていない本実験の成績からは不明といわざるを得ない。

最後にヒト本態性高血圧症患者で Pyratrione が血圧を下降せしめて有効であったかという成績が報告⁸⁾されているが、その機序についても詳細は明らかでなく更に検討を要するとされている。本実験は腎性高血圧である Goldblatt 型ウサギ高血圧を用いており、その意味でヒト腎性高血圧症の血圧も Pyratrione によって下降する可能性のあることを示唆するといえよう。

結論

Goldblatt 型ウサギ高血圧の慢性期に tyrosine hydroxylase および dopamine β -hydroxylase の阻害剤である Pyratrione を短期間経口投与し、投与中、有意な血圧の下降を認めた。

小坂教授の御校閲を深謝します。

文献

- 1) Umezawa, H., Takeuchi, T., Iimura, H. et al. : A new microbial product, ouidenone, inhibiting tyrosine hydroxylase. *J. Antibiotics*, **23** : 514-518 (1970).
- 2) Umezawa, H. : Oudenone, In *Enzyme Inhibitors of Microbial Origin*, University of Tokyo Press, Tokyo, p. 58-70 (1972).
- 3) Ohno, M., Okamoto, N., Kawabe, N. et al. : Oudenone, a novel tyrosine hydroxylase inhibitor from microbial origin. *J. Amer. Chem. Soc.*, **93** : 1285-1286 (1971).
- 4) Brochure on Pyratrione : Banyu Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, p., 11-13 (1973).

- 5) Ikeda, M., Fujii, Terasawa, F. et al. : Cerebral hemorrhage in experimental hypertension. Jap. Heart J., 5 : 466-473 (1964).
- 6) 永津俊二 : 高血圧のカテコラミン代謝, 第19回日本医学会総会誌, 平沢興編, 京都, p., 868-870 (1975).
- 7) Nagatsu, I., Nagatsu, T., Mizutani, K. et al. : Adrenal tyrosine hydroxylase and dopamine β -hydroxylase in spontaneously hypertensive rats. Nature, 230 : 381-382 (1971).
- 8) Kimura, T., Takahashi, E., Ozawa, M. et al : Effect of pyratrione (a tyrosine hydroxylase inhibitor) in essential hypertension. Clinical Science and Molecular Medicine, 48 : 175-176 (1975).