抗炎症薬に関する研究 (第 13 報¹⁾) ³⁵S-2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-
4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine (³⁵S-Y-3642) の生体内分布

今村 博, 松井英一, 加藤安之, 古田哲弥

吉富製薬株式会社研究所²⁾

Studies on Anti-inflammatory Agents. XIII.¹⁾ Distribution of ³⁵S-2-Amino-3-
ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine(³⁵S-Y-3642)

HIROSHI IMAMURA, EIICHI MATSUI, YASUYUKI KATO and TETSUYA FURUTA

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.²⁾

(Received April 17, 1970)

Distribution of ³⁵S-labeled 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine (³⁵S-Y-3642) in mice and rats was investigated. When this compound was given to mice, the highest tissue level of radioactivity was observed at after 30 minutes and radioactivity was highly distributed in the liver, brawn fat, Harderian gland, bile, gastrointestinal tract, and urine. ³⁵S-Y-3642 was mainly distributed without debenzilation in mouse tissues with the exception of the lung, and more than 80% of radioactivity in the brain and brawn fat was found to be in unchanged form.

When this compound was given to rats, tissue level of radioactivity increased slowly and was highly distributed in the liver, kidney, peripheral fat, lung, adrenals, and spleen. Almost all of radioactivity in the peripheral fat was identified as unchanged form, but most of radioactivity in other tissues of rats was debenzylated metabolites of ³⁵S-Y-3642.

These results revealed that ³⁵S-Y-3642 absorbed from the administration sites was incorporated in the adipose tissue and then re-mobilized to other tissues, and that the debenzylated metabolites contributed to the anti-inflammatory actions of the original compound in rats. Binding with serum protein of ³⁵S-Y-3642 and its radioactive metabolites was relatively low and no remarkable accumulation of these compounds was observed in the carrageenin-induced edema of rats.

著者らはこれまでに 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine (以下 Y-3642 と略) のマウス,³⁾ ラット⁴⁾ における生体内分布を, benzyl- α -¹⁴C 標識化合物 (以下 ¹⁴C-Y-3642 と略) を用いて検討し, さらに本化合物が生体内で脱 benzyl 化されることを明らかにした.^{4,5)} 一方, Y-3642 の脱 benzyl 体, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine (以下 debenzyl 体と略) も Y-3642 とほぼ等しい抗 carrageenin 浮腫作用を示し,⁶⁾ Y-3642 の thienopyridine 核が抗炎症作用に重要な役割りを果たしていることが予想される。

本報では Y-3642 および debenzyl 体の ³⁵S 標識化合物 (以下 ³⁵S-Y-3642 および ³⁵S-debenzyl 体と略) を用いてマウス, ラットにおける生体内分布を測定し ¹⁴C-Y-3642 の成績と比較検討した。

実 験 の 部

標識化合物 (I) ³⁵S-Y-3642 の合成: I 412 mg, II 246 mg, ³⁵S 70 mg [³⁵S 2.73 mg (2.17 mCi, 24.4 mCi/mA, RCC) に非放射性 S 67.27 mg を加えた] および morpholine 5 滴を EtOH 4 ml に加えて 50—60° で 3 hr 攪拌した。反応終了後冷却して析出した結晶をろ取し, ふたたび EtOH に溶解して 5% HCl で酸性にすると ³⁵S-Y-

1) 第 12 報: 松井英一, 加藤安之, 古田哲弥, 今村 博, 薬誌, 90, 1156 (1970).

2) Location: Nishigahara-1-Chome, Kita-ku, Tokyo.

3) 今村 博, 松井英一, 加藤安之, 薬誌, 90, 296 (1970).

4) 今村 博, 松井英一, 加藤安之, 薬誌, 90, 317 (1970).

5) 今村 博, 松井英一, 加藤安之, 薬誌, 90, 302 (1970).

6) 中西美智夫, 今村 博, 丸山 裕, 星野弘祐 薬誌, 90, 272 (1970).

3642 が HCl 塩として析出した。結晶の放射化学的純度は薄層クロマトグラフィー (TLC), 逆同位体希釈法などにより 100% であることを確認した。収量 552 mg, mp 222—224° (decomp.), 比放射能 1.68 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 。

(ロ) ^{35}S -Debenzyl 体の合成: I 463 mg, II 387 mg, ^{35}S 110 mg [^{35}S 5.47 mg (4.13 mCi, 24.4 mCi/mA, RCC) に非放射性 S 104.53 mg を加えた] を前項と同様に反応させた。析出した結晶をろ取り H_2O に溶解して不溶物をろ別, 濾液に飽和 Na_2CO_3 溶液を加えてアルカリ性にして析出した結晶をろ取した。結晶は水洗乾燥後 EtOH に溶解し, 氷冷下に乾燥 HCl ガスを通じると ^{35}S -debenzyl 体が HCl 塩として析出した。放射化学的純度は前項に準じ 100% であることを確認した。収量 203 mg, mp 263—265° (decomp.), 比放射能 1.14 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 。

(ハ) ^{14}C -Y-3642 は既述の方法³⁾ で合成した。

$^{14}\text{C}-\text{Y}-3642$, 比放射能 1.28 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

実験動物 体重 20—25 g の雄 ddN マウス (群馬実験動物供給) および体重約 100 g の雄 Donryu ラット (日本ラット供給) を 1 夜絶食後実験に供した。

投与方法 $^{35}\text{S}-\text{Y}-3642$, $^{14}\text{C}-\text{Y}-3642$ は生理食塩けんだく液 (10 mg/ml) として 100 mg/kg を経口または腹腔内に投与した。 ^{35}S -debenzyl 体は生理食塩けんだく液 (5 mg/ml) として 50 mg/kg を腹腔内に投与した。

放射活性の測定 試料をトルエン・シンチレーターに溶解し, 既述の方法⁵⁾ で液体シンチレーション計数装置 (Packard, Model 3315) により測定した。 ^{35}S の減衰は半減期にしたがって補正した。

全身オートラジオグラフィー マウスの全身標本 (厚さ 40 μ) を既述の方法³⁾ で作成し, 工業用 X 線フィルム (フジ No. 200) と専用カセット中で 10 日間密着後フジレンドール[®] で 20°, 5 min 間現像してラジオグラムを得た。

TLC シリカゲルプレート (Wakogel B-5, 和光純薬, 厚さ 0.25 mm, 105°, 30 min 活性化) を用いた。展開溶媒として (1) ベンゼン-ジオキサン-conc. NH_4OH (15:5:1, v/v), (2) BuOH-AcOH- H_2O (4:1:5, v/v) の各上層, (3) H_2O 飽和 BuOH, (4) 3% NH_4OH 飽和 BuOH を用い, クロマトグラムは Radiochromatogram Scanner System (Packard, Model 7201) により検出した。対照の Y-3642 および debenzyl 体は試料中に加えて同時に展開し, Ehrlich 試薬⁷⁾ の噴霧により検出した。

組織内濃度の測定 マウスおよびラットをエーテル麻酔下に外頸静脈より採血後放血死させ各臓器を摘出した。摘出した臓器は生理食塩液で付着した血液を洗去後 3 倍量の精製水を加えてホモジナイズし, ホモジネート 0.1 ml (血液は 0.02 ml, 血清は 0.1 ml をそのまま用いた) を Soluene[®] (Packard) 1 ml に溶解させトルエン・シンチレーター 14 ml を加えて放射活性を測定した。

炎症部位への集積 ラット背部を電気バリカンを用いて除毛し, carrageenin (Seakem 402, Marine Colloids Inc.) の 1% 生理食塩溶液 0.1 ml を検体投与と同時に背部皮内に投与した。一定時間ごとに炎症部位を含む皮膚 (約 1.5 × 1.5 cm) を採取, 細片とし 10% EtOH 性 KOH 5 ml 中に加えて約 4 hr 還流して完全に溶解した後, EtOH 溶液 0.1 ml をトルエン・シンチレーター 15 ml に溶解させて放射活性を測定した。同一ラット背部の正常皮膚を同様に処理して対照とした。

血清たんぱく結合率の測定 ラット血清 0.5 ml を用い Sephadex G-25 によるゲル濾過法⁸⁾ で測定した。

組織中 $^{35}\text{S}-\text{Y}-3642$ および ^{35}S -Debenzyl 体の同定と定量 マウスおよびラットの組織ホモジネート 1 ml に EtOH 4 ml を加えて除たん白, 遠心分離して上清を 37° の水浴中で減圧濃縮後 TLC に付した。組織中の $^{35}\text{S}-\text{Y}-3642$ および ^{35}S -debenzyl 体の含有率は, 展開溶媒 (1) を用いて得られたクロマトグラムのピーク面積を測定して算出した。

7) 宇野豊三, 河野昌雄, 薬誌, **80**, 201 (1960)。

8) C.F. Barlow, H. Firemark, L.J. Roth, *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 550 (1962)。

Fig. 1. Autoradiograms showing the Distribution of Radioactivity (light areas) in Mice after Intraperitoneal Administration of ^{35}S -Y-3642 (100 mg/kg)

Fig. 2. Autoradiograms showing the Distribution of Radioactivity (light Areas) in Mice after Intraperitoneal Administration of ^{35}S -debenzyl Y-3642 (50 mg/kg)

結 果

マウス全身オートラジオグラフィ (Fig. 1,2)

^{35}S -Y-3642 腹腔内投与時の組織内放射活性は投与 30 min 後には最高となり、肝臓、褐色脂肪、ハーダー氏腺、胆汁、消化管内および尿中にもっとも多く分布し、腎臓、肝臓、肺臓、だ液腺、副腎、皮膚などがこれについている。血液中にも放射活性が認められるが中枢神経系への移行は少なかった。投与後 3 hr では肝臓および腎臓にわずかに放射活性が認められるが、大部分は胆汁、消化管内および尿中に排泄された。経口投与時のラジオグラムもほぼ等しく、投与経路による分布パターンの著明な相違はみられなかった (Fig. 1)。

^{35}S -Debenzyl 体投与でも組織内放射活性は投与後 30 min で最高となるが、 ^{35}S -Y-3642 投与の場合と異なりだ液腺、胸腺、脾臓および副腎への分布が著しく、褐色脂肪、肝臓、腎臓などへの分布は比較的少なかった。また血液、脳、筋肉にも高い放射活性が認められた。投与 3 hr 後には各組織内放射活性は著明に低下した (Fig. 2)。

マウスの組織内濃度 (Table I, II)

^{35}S -Y-3642 および ^{14}C -Y-3642 投与時のマウス主要臓器について、組織内濃度を組織 1 g 中に検出された放射活性の投与量に対するパーセントで示した。組織内濃度はいずれの投与経路でも肝臓がもっとも高く、以下腎臓、肺臓、血液、脳の順であった。肺臓および腹腔内投与時の血液中濃度は ^{35}S -Y-3642 投与時の方が高いが、その他の組織内濃度は用いた標識化合物の種類に関係なく、ほぼ等しかった。

ラット組織内濃度 (Table III, IV)

^{35}S -Y-3642 の経口および腹腔内投与ではそれぞれ 6 hr および 3 hr 後に組織内濃度は最高となった。組織内濃度は腹腔内投与の方が高いが、いずれの投与経路でも肝臓、腎臓、脂肪組織、肺臓、副腎、脾臓への分布が著明で脂肪組織以外では ^{14}C -Y-3642 投与時に比較して明らかに高濃度の分布が認められた。

 ^{35}S -Debenzyl 体投与時の組織内濃度 (Table V)

ラット、マウスの組織内濃度はいずれも投与後 30 min で最高となりその後すみやかに低下した。ラットでは脳、胸腺、血液および脂肪組織を除く各組織中への分布が著しく、マウスでは測定した組織中では腎臓にもっとも多く分布し、以下肺臓、肝臓、脳、血液の順であった。

TABLE I. Distribution of Radioactivity in Mouse Tissues after Oral Administration of Radioactive Y-3642

Tissue	Time in hours			
	0.5	1	3	6
Brain	1.8 ^{a)} (1.7) ^{b)}	0.8 (0.8)	0.0 (0.1)	0.0 (0.0)
Lung	4.2 (3.1)	3.0 (2.1)	1.0 (0.7)	0.5 (0.2)
Blood	2.6 (2.1)	1.2 (1.7)	0.4 (0.6)	0.5 (0.0)
Liver	6.9 (7.5)	3.4 (4.0)	1.1 (1.8)	1.2 (1.1)
Kidney	4.0 (3.8)	3.0 (2.9)	1.1 (1.2)	0.9 (0.7)

Each value represents as follows: radioactivity in 1 g of tissue/total radioactivity administered, $\times 100$.

a) ^{35}S -Y-3642

b) ^{14}C -Y-3642

TABLE II. Distribution of Radioactivity in Mouse Tissues after Intraperitoneal Administration of Radioactive Y-3642

Tissue	Time in hours			
	0.5	1	3	6
Brain	1.7 ^{a)} (1.7) ^{b)}	0.8 (0.7)	0.2 (0.1)	0.0 (0.0)
Lung	4.0 (2.3)	2.8 (1.3)	1.0 (0.3)	0.5 (0.3)
Blood	3.0 (1.8)	1.4 (0.8)	1.0 (0.3)	0.5 (0.3)
Liver	6.4 (6.3)	4.2 (3.7)	1.6 (1.2)	1.2 (1.4)
Kidney	5.1 (5.6)	3.8 (3.1)	1.2 (1.1)	0.8 (0.8)

Each value represents as follows: radioactivity in 1 g of tissue/total radioactivity administered, $\times 100$.

a) ^{35}S -Y-3642

b) ^{14}C -Y-3642

TABLE III. Distribution of Radioactivity in Rat Tissues after Oral Administration of Radioactive Y-3642

Tissue	Time in hours			
	1	3	6	12
Brain	0.07 ^{a)} (0.02) ^{b)}	0.06 (0.01)	0.08 (0.01)	0.01
Lung	0.19 (0.04)	0.23 (0.02)	0.21 (0.02)	0.08
Thymus	0.08 (0.02)	0.07 (0.02)	0.09 (0.02)	0.02
Heart	0.06 (0.03)	0.06 (0.01)	0.07 (0.01)	0.02
Blood	0.05 (0.02)	0.04 (0.02)	0.06 (0.01)	0.02
Liver	0.30 (0.18)	0.41 (0.13)	0.44 (0.14)	0.22
Spleen	0.12 (0.02)	0.12 (0.01)	0.15 (0.01)	0.04
Adrenals	0.18 (0.11)	0.22 (0.06)	0.19 (0.05)	0.03
Kidney	0.23 (0.16)	0.28 (0.11)	0.28 (0.08)	0.13
Fat	0.33 (0.23)	0.24 (0.22)	0.17 (0.15)	0.07

Each value represents as follows: radioactivity in 1 g of tissue/total radioactivity administered, $\times 100$.a) ³⁵S-Y-3642 b) ¹⁴C-Y-3642

TABLE IV. Distribution of Radioactivity in Rat Tissues after Intraperitoneal Administration of Radioactive Y-3642

Tissue	Time in hours		
	1	3	6
Brain	0.25 ^{a)} (0.04) ^{b)}	0.26 (0.02)	0.09 (0.01)
Lung	0.72 (0.07)	0.74 (0.05)	0.29 (0.02)
Thymus	0.26 (0.05)	0.34 (0.05)	0.13 (0.01)
Heart	0.29 (0.04)	0.29 (0.05)	0.14 (0.02)
Blood	0.15 (0.02)	0.16 (0.02)	0.09 (0.01)
Liver	1.70 (0.31)	1.68 (0.58)	0.96 (0.11)
Spleen	2.37 (0.10)	2.04 (0.71)	1.48 (0.01)
Adrenals	0.93 (0.21)	1.40 (0.29)	0.39 (0.06)
Kidney	1.17 (0.30)	1.09 (0.24)	0.57 (0.01)
Fat	4.43 (3.99)	2.36 (2.26)	0.43 (0.23)

Each value represents as follows: radioactivity in 1 g of tissue/total radioactivity administered, $\times 100$.a) ³⁵S-Y-3642 b) ¹⁴C-Y-3642TABLE V. Distribution of Radioactivity in Mouse and Rat Tissues after Intraperitoneal Administration of ³⁵S-Debenzyl Y-3642

Tissue	Time in hours		
	0.5	1	3
Brain	0.9 ^{a)} (5.0) ^{b)}	0.9 (4.2)	0.2 (0.8)
Lung	2.1 (10.0)	1.8 (8.1)	0.6 (2.0)
Thymus	0.9	0.8	0.3
Heart	2.2	0.6	0.2
Blood	0.4 (2.6)	0.4 (1.7)	0.2 (0.9)
Liver	2.8 (9.5)	2.2 (4.0)	1.1 (1.6)
Spleen	2.3	1.7	0.6
Adrenals	2.0	1.3	0.7
Kidney	2.9 (14.2)	2.8 (13.4)	1.3 (4.6)
Fat	0.5	0.3	0.2

Each value represents as follows: radioactivity in 1 g of tissue/total radioactivity administered, $\times 100$.

a) rats b) mice

Fig. 3. Distribution of Radioactivity in Carrageenin-induced Edema of Rats

Each point was obtained from 6 experiments.
 ●: ^{35}S -Y-3642 (100 mg/kg, i.p.)
 ○: ^{35}S -debenzyl Y-3642 (50 mg/kg, i.p.)
 —: control - - - - -: edema

炎症部位の濃度 (Fig. 3)

^{35}S -Y-3642 および ^{35}S -debenzyl 体を腹腔内に投与した時のラットの carrageenin 誘発炎症部位の濃度は投与量の 0.1—0.2%/g であり, 正常皮膚中の濃度と有意差はなかった。

Fig. 5. Chromatogram of Radioactive Substances in Rat Liver after Intraperitoneal Administration of ^{35}S -Y-3642 (100 mg/kg, at 1 hr)

developing solvent
benzene-dioxane-conc. NH_4OH (15:5:1, v/v)

Fig. 4. Serum Levels and Protein Binding of Radioactivity after Intraperitoneal Administration of Radioactive Y-3642 in Rats

Each point was obtained from 3 rats.
 ●: ^{35}S -Y-3642, —: serum level
 ○: ^{14}C -Y-3642, - - - - -: protein binding

血清たん白結合率 (Fig. 4)

^{35}S -Y-3642 および ^{14}C -Y-3642 腹腔内投与時のラット血清濃度は前者の方が明らかに高いが, 血清たん白との結合率はいづれも 40% 以下であった。

組織中 ^{35}S -Y-3642 および ^{35}S -Debenzyl 体の同定 (Table VI, Fig. 5)

^{35}S -Y-3642 腹腔内投与 1 hr 後のマウス, ラットの組織中放射性物質を TLC で分離すると, 用いた組織により含有する放射性物質に相違がみられ, 肝臓, 腎臓などでは数種の放射性物質が検出された。これらのうちの 2 つは, いずれの展開溶媒を用いても対照の Y-3642 および debenzyl 体と Rf 値が一致し, Ehrlich 試薬陽性であった (Table VI). 展開溶媒 (I) で得られたクロマトグラム上の Y-3642 および debenzyl 体に相当するピークは, 少量の 0.1N HCl で溶出し再クロマトを行なうと, それぞれ Y-3642 および debenzyl 体に相当するピークのみを与え, また debenzyl 体に相当するピークは, ^{14}C -Y-3642 投与ではまったく検出されないことから, これらのピー

TABLE VI. Rf Values of ^{35}S -Y-3642 and Its Debenzyl-derivative in Mouse and Rat Tissues

Solvent Spot No.	I	II	III	IV	Substances
1	0.87 (0.87) ^{a)}	0.81 (0.80)	0.92 (0.92)	0.92 (0.94)	Y-3642
2	0.34 (0.33)	0.58 (0.60)	0.38 (0.38)	0.48 (0.48)	debenzyl Y-3642

^{a)} The values in the parentheses are Rf values of standard substances dissolved in the same samples.
 developing solvents: I benzene-dioxane-conc. NH_4OH (15:5:1, v/v), II BuOH-AcOH- H_2O (4:1:5, v/v),
 III BuOH satd. with H_2O , IV BuOH satd. with 3% NH_4OH

クがいつでも単一物質であることが確認された (Fig. 5).

組織中 ^{35}S -Y-3642 および ^{35}S -Debenzyl 体の定量 (Fig. 6,7)

^{35}S -Y-3642 腹腔内投与の場合, マウス脳および脂肪組織中放射活性の 80% 以上, 肺臓では 20% 以上が未変化の ^{35}S -Y-3642 であった。 ^{35}S -debenzyl 体は肺臓に比較的多く見出されるが他の組織中には少なく, 肝臓および腎臓では未同定の代謝産物の割合が大きかった。ラットでは脂肪組織中放射活性の 90% 以上が ^{35}S -Y-3642 であったが, 他の組織には ^{35}S -debenzyl 体が多く分布していた (Fig. 6).

^{35}S -Debenzyl 体を投与すると, マウスでは投与 30 min 後の組織中には, 未変化の ^{35}S -debenzyl 体が多く分布したが, 時間の経過にしたがい含有率は著明に低下し, 3 hr 後には各組織とも 40% 以下になった。ラットの組織中 ^{35}S -debenzyl 体の含有率は, 投与 1 hr 後まではいずれも 75% 以上, 3 hr 後でも 60% 以上であった。マウス脳およびマウス, ラット脂肪組織の 3 hr 値は組織内濃度が低く分析できなかった (Fig. 7).

考 察

^{35}S -Y-3642 投与で得られたマウス全身オートラジオグラム (Fig. 1) の知見は, 肺臓に高い放射活性が認められる他は, 著者らが先に報告した ^{14}C -Y-3642 投与の成績³⁾ とほぼ一致している。また Y-3642 は生体内で脱 benzyl 化されると debenzyl 体が生成されることが予想されるが, ^{35}S -debenzyl 体の分布パターン (Fig. 2) とは明らかに異っている。一般にオートラジオグラム上から組織内放射活性濃度 (以下組織内濃度と略) の定量的知見を得ることは困難である⁹⁾ ので, 主要な組織内濃度を液体シンチレーション計数装置を用いて測定すると ^{35}S -Y-3642 と ^{14}C -Y-3642 投与時の組織内濃度

は, 肺臓以外ではほぼ等しく (Table I, II), ^{35}S -debenzyl 体投与の結果とは明らかに異っている (Table V)。以上の結果から Y-3642 投与マウスの肺臓以外の組織中には, 大部分が脱 benzyl 化されずに分布しているものと推定される。

一方, ラットに ^{35}S -Y-3642 を投与すると投与経路により組織内濃度は異なるが, 脂肪組織以外ではいずれも ^{14}C -Y-3642 投与の場合よりはるかに高く (Table III, V), むしろ ^{35}S -debenzyl 体投与時の分布パターンに近い

Fig. 6. Percentage of ^{35}S -Y-3642 and ^{35}S -Debenzyl Y-3642 in Mouse and Rat Tissues after Intraperitoneal Administration of ^{35}S -Y-3642 (100 mg/kg)

Each point was obtained from 3 animals.

—: ^{35}S -Y-3642, ●: brain, △: liver, ○: fat
- - - : ^{35}S -debenzyl Y-3642, ○: lung, □: kidney

Fig. 7. Percentage of ^{35}S -Debenzyl Y-3642 in Mouse and Rat Tissues after Intraperitoneal Administration of ^{35}S -Debenzyl Y-3642 (50 mg/kg)

Each point was obtained from 3 animals.

●: Brain, △: Liver, ○: Fat
○: Lung, □: Kidney

9) 松岡 理 “ラジオオートグラフ—手技と応用—,” 松沢大樹編, 朝倉書店, 1969, p. 264.

(Table VI). これらの結果から、ラットの場合にはマウスと異なり、脂肪組織を除く各組織には主として脱 benzyl 代謝産物として分布していることがわかる。

ラットの脂肪組織を除く各組織およびマウスの肺臓に、脱 benzyl 代謝産物が多く含まれることは、上述の成績から明らかであるが、果して debenzyl 体として存在するか、あるいはさらに代謝された形であるかは明らかでない。 ^{35}S -Y-3642 投与 1 hr 後の組織について TLC で分析すると、各組織中に含まれる放射性物質に著しい相違が認められたが、これらの中に ^{35}S -Y-3642 および ^{35}S -debenzyl 体が存在することが確かめられた (Table VI). 展開溶媒 (1) を用いると ^{35}S -Y-3642 および ^{35}S -debenzyl 体をそれぞれ他の放射性代謝産物と分離できることが明らかとなった (Fig. 5) ので、TLC により両者の各組織中含量を求めた。Fig. 6 に示したように、 ^{35}S -Y-3642 の腹腔内投与ではマウス脳およびマウス、ラットの脂肪組織中放射活性の 80% 以上が未変化体で、 ^{35}S -debenzyl 体および他の代謝産物はほとんど含まないことが明らかとなった。ラットの脂肪組織を除く各組織中にかなりの ^{35}S -debenzyl 体が分布しているが、マウスでは肺臓に比較的多く含まれている以外はどれも少なく、明らかに動物種差が認められる。マウスの組織中に ^{35}S -debenzyl 体が少ない原因の 1 つとして、 ^{35}S -debenzyl 体を投与しても各組織中からの ^{35}S -debenzyl 体の消失速度がラットより速い (Fig. 7) ので、 ^{35}S -debenzyl 体の代謝速度に動物種差があることが挙げられる。しかし ^{35}S -Y-3642 投与マウスの肺臓以外の各組織中に分布する放射活性は、これまで述べたように大部分が脱 benzyl 化を受けていないこと、および ^{14}C -Y-3642 投与時に尿中へ排泄される ^{14}C -hippuric acid の量がマウス⁵⁾ ではラット⁴⁾ の約 1/2 であることなどから、両者にみられる組織中 ^{35}S -debenzyl 体の含有率の差異は、主として脱 benzyl 化活性の差に基づくものと推定される。マウスの肝臓および腎臓では ^{35}S -Y-3642 および ^{35}S -debenzyl 体の含有率はともに低く、未同定の代謝産物を多く含み、しかも前述のようにその大部分は benzyl 基を有すると推定されるので、マウスでは脱 benzyl 化反応以外の代謝経路の関与も大きいものと考えられる。

^{35}S -Y-3642 経口投与時のラット組織内濃度の上昇はかなり遅く 6 hr 後に最高となるが、 ^{14}C -Y-3642 投与では投与後 1 hr ですでに最高濃度を示し、本化合物の消化管からの吸収速度が遅いためとは考え難い (Table III). おそらく ^{35}S -Y-3642 投与では脂肪組織中に高濃度の未変化体が分布していること、 ^{35}S -debenzyl 体投与時の組織中放射活性の消失速度はそれほど遅くないことなどから、吸収された Y-3642 が一度脂肪組織中に取り込まれた後、徐々に組織中へ再移動して代謝されることが 1 つの原因であろうと推定される。これは ^{14}C -benzoic acid 投与時に組織中放射活性の消失速度がきわめて速い事実¹⁰⁾ と一致する。

本化合物の抗炎症作用に関する作用機序はかならずしも明らかでないが、中西ら¹¹⁾ によれば中枢神経系および副腎の関与はなく、末梢性の作用とされている。したがって本化合物が副腎へ高濃度に分布する知見 (Table III, IV) と薬理作用との間に直接的な関係はないと推定される。抗炎症薬の末梢性作用機序の 1 つとして Mizushima ら¹²⁾ は薬物の血清たん白との結合が関与していることを示唆しているが、Y-3642 およびその代謝産物の血清たん白との結合率は大きくはなく (Fig. 4), 抗炎症作用との関係は明らかでない。またある種の抗炎症薬が炎症部位へ著明に集積することが知られており¹³⁾ 作用機序との関係から注目されるが、本化合物および debenzyl 体投与時にはラット carrageenin 誘発炎症部位への著しい集積は認められなかった (Fig. 3). しかし正常皮膚中への分布も比較的多く、本化合物の鎮痛作用が末梢性と考えられるにもかかわらず、炎症部位以外でも認められる知見⁶⁾ と関連し興味深い。

以上の成績から Y-3642 の作用機序を推定することは困難であるが、ラット各組織中に抗 carrageenin 浮腫作用を有する代謝産物、debenzyl 体が著明に存在していることから、ラットでみられる Y-3642 の抗炎症効果に、代謝産物である debenzyl 体の効果も寄与していることが推察される。

謝辞 マクロオートラジオグラフィの技術について御指導いただいた放射線医学総合研究所 松岡理博士に感謝致します。また終始ご鞭撻いただき協力を惜しまれなかった吉富製薬(株)研究所長 中西美智夫博士を始め、研究所の各位に感謝致します。

10) 未発表。

11) 中西美智夫, 今村 博, 丸山 裕, 薬誌, **90**, 277 (1970); *ibid.*, **90**, 284 (1970).

12) Y. Mizushima, H. Suzuki, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **157**, 115 (1965).

13) G. Wilhelmi, B. Herrman, G. Tedeschi, *Arzneimittel-Forsch.*, **9**, 241 (1959); G. Wilhelmi, R. Pulver, *Arzneimittel-Forsch.*, **5**, 221 (1955).