(73.0%) を得. mp 148—151°. EtOH より再結晶して黄色板状晶. mp 150—151° (lit.,⁷⁾ mp 150—152°).
Anal. Calcd. $C_{14}H_{18}O_7N_4$: C, 47.43; H, 5.12; N, 15.81. Found: C, 47.62; H, 5.29; N, 16.32.

謝辞 元素分析を担当された九州大学薬学部元素分析室の諸氏に感謝の意を表する.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
95 (7) 892—895 (1975)

UDC 547.466.64.09 : 615.21.076.9

グルタミン酸およびその関連化合物のアルキルアミドの中樞神経におよぼす 影響 (第3報¹⁾) Theanine のマウス自発運動におよぼす影響

木村良平, 栗田正子, 村田敏郎
静岡薬科大学²⁾

Influence of Alkylamides of Glutamic Acid and Related Compounds on the Central Nervous System. III.¹⁾ Effect of Theanine on Spontaneous Activity of Mice

RYOHEI KIMURA, MASAKO KURITA and TOSHIRO MURATA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received October 18, 1974)

Both theanine (L-N-ethylglutamine) and L-glutamine were found to have a weak depressing effect on the spontaneous activity of mice and to decrease the activity enhanced by the administration of caffeine. These amides, however, did not depress the activity induced by pipradrol or methamphetamine and the hyperactivity produced with hexobarbital. Sodium glutamate did not show any depression on the activity increased by caffeine in mice, while γ -aminobutyric acid depressed it to a lesser extent than theanine. Studies on the effects of theanine and L-glutamine at various periods after administration of these chemicals suggested that the depression mechanisms of these amides might be similar on the caffeine-increased spontaneous activity of mice.

前報³⁾において, われわれは theanine (L-GluNH₂Et), L-glutamine (L-GluNH₂) が中枢興奮薬によるマウスの痙れんのうち, とくに caffeine (Caf) によって誘発される痙れんに拮抗したことを報告した. このことから, これらの化合物が Caf による中枢興奮に対して抑制作用を有することが考えられ, 引き続いてマウスの自発運動に対する L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ の抑制作用を検討し, この実験においても Caf による運動量の増加に対してのみ有効であることを認めたので報告する.

実 験 の 部

薬物 実験に使用した薬物は以下のとおりである. L-GluNH₂Et (Furuyama, *et al.*⁴⁾ の方法により合成), L-GluNH₂, sodium glutamate, γ -aminobutyric acid (和光純薬, 特級), hexobarbital (Oltopan®-Sodium), methamphetamine (Philopon®) (大日本製薬), pentetrazole (Cardiazol®, 三共) bemegride (Antibarbi®, 田辺製薬), pipradrol (Meratran® 錠, シオノギ製薬, より炭酸ナトリウムアルカリ性でエーテル抽出後, 塩酸塩としたもの. mp >300° decomp.), Caf (日本薬局方品を再結晶したもの).

動物 測定に未経験な ddY 系雌性マウス (体重 20—25 g) を絶食することなく用いた.

自発運動量の測定 夏目製作所製 TN 式動物行動量計量装置を用い, マウスの探索期の運動量を測定した.

1) 第2報: R. Kimura, T. Murata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1301 (1971).

2) Location: *Oshika 2-2-1, Shizuoka.*

3) R. Kimura, T. Murata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1257 (1971).

4) T. Furuyama, T. Yamashita, S. Senoh, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **37**, 1078 (1964).

すなわち, L-GluNH₂Et あるいは L-GluNH₂ の水溶液を *i.p.* 投与し, ただちにドーナツ型の photocell cage に入れ, 15 分毎に 120 分間 light beam を横切る回数を記録した. 中枢興奮薬は Table II に示した投与ルートで, L-GluNH₂Et あるいは L-GluNH₂ と同時に投与した. 測定は午前 10 時より午後 6 時までの間に, 室温 21—23° で行なった.

結 果

1) L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ のマウス自発運動におよぼす影響

Table I に示すように, マウスの自発運動に対して, L-GluNH₂Et は 1, 5, 10 m moles/kg *i.p.* 投与においてそれぞれ抑制を示さなかった. また L-GluNH₂ は, 10 m moles/kg 投与において始めて有意 ($p < 0.05$) の抑制を示した.

15 分ごとの経時的な測定において, L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ を投与したマウスの自発運動量のパターンはコントロール群のそれとほとんど同じであった.

TABLE I. Effect of L-GluNH₂Et and L-GluNH₂ on Spontaneous Activity of Mice

Compound	Dose ^{a)}	Count ^{b)}	Effect (%)
Control		934 ± 54.0 (28)	
L-GluNH ₂ Et	1	722 ± 50.2 (9)	-22.7
	5	751 ± 85.3 (9)	-19.6
	10	760 ± 42.3 (8)	-18.6
L-GluNH ₂	1	805 ± 88.8 (9)	-13.8
	5	788 ± 109.4 (7)	-15.6
	10	655 ± 101.0 (7)	-29.9 ^{c)}

Numbers in parentheses represent the number of mice.

a) m moles/kg *i.p.*

b) total count for 120 min (mean ± S.E.)

c) $p < 0.05$

TABLE II. Effect of L-GluNH₂Et and L-GluNH₂ on Central Stimulant-Increased Spontaneous Activity of Mice

Stimulant	Count ^{a)}				Effect(%)
	Control	L-GluNH ₂ Et	Effect(%)	L-GluNH ₂	
Nil	934 ± 54.0 (28)	760 ± 42.3 (8)	-18.6	655 ± 101.0 (7)	-29.9 ^{b)}
Caffeine (10 mg/kg <i>s.c.</i>)	2415 ± 121.3 (21)	1640 ± 68.9 (8)	-32.1 ^{c)}	1326 ± 212.8 (9)	-45.1 ^{c)}
Pipradrol (2.0 mg/kg <i>s.c.</i>)	2368 ± 213.6 (8)	2140 ± 164.2 (9)	-9.6	2113 ± 207.8 (7)	-10.8
Methamphetamine (0.7 mg/kg <i>s.c.</i>)	2558 ± 138.2 (7)	2734 ± 207.2 (6)	+6.9	2563 ± 436.8 (7)	+0.2
Hexobarbital (35 mg/kg <i>i.p.</i>)	1268 ± 107.8 (10)	1204 ± 181.6 (5)	-5.0	1084 ± 143.7 (7)	-14.5

Numbers in parentheses represent the number of mice.

dose of the amides: 10 m moles/kg *i.p.*

a) total count for 120 min (mean ± S.E.)

b) $p < 0.05$, c) $p < 0.001$

2) 中枢興奮薬によって増加したマウス自発運動量に対する L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ の抑制

中枢興奮薬として Caf, pipradrol, methamphetamine, 発揚量の hexobarbital を, L-GluNH₂Et あるいは L-GluNH₂ と同時に Table II に示した量およびルートにより投与した. 測定結果を Table II に示すが, これらの興奮薬はいずれも明らかに自発運動を増加させるが, これに対して L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ はともに Caf による自発運動量増加に対してのみ強い抑制を示した. Pentetrazole (20 mg/kg *s.c.*), bemegride (10 mg/kg *s.c.*) はいずれもマウスの自発運動量を増加しなかった.

TABLE III. Depressing Effect of Glutamic Acid Derivatives on Caffeine-Increased Spontaneous Activity of Mice

Compound	Dose ^{a)}	Count ^{b)}	Effect (%)
Control		2415 ± 121.3 (21)	
L-GluNH ₂ Et	1	2564 ± 258.6 (9)	+6.2
	5	1661 ± 170.5 (8)	-31.2 ^{c)}
	10	1640 ± 68.9 (8)	-32.1 ^{d)}
L-GluNH ₂	1	2521 ± 205.9 (9)	+4.4
	5	1780 ± 168.4 (7)	-26.3 ^{c)}
	10	1326 ± 212.8 (9)	-45.1 ^{d)}
γ-Aminobutyric acid	5	2064 ± 202.5 (8)	-14.5
	10	1799 ± 155.7 (6)	-25.5 ^{e)}
Sodium glutamate	10	2310 ± 261.5 (7)	-4.3

Numbers in parentheses represent the number of mice.
dose of caffeine: 10 mg/kg s.c.

a) m moles/kg i.p.

b) total count for 120 min (mean ± S.E.)

c) $p < 0.01$, d) $p < 0.001$, e) $p < 0.02$

Fig. 1. Effect of L-GluNH₂Et and L-GluNH₂ on Caffeine-Increased Spontaneous Activity of Mice

dose of caffeine: 10 mg/kg s.c.

Results are the means for 7-9 mice administered the amides and 21 control mice.

—●—: control, —▲—: 1 m moles/kg, —×—: 5 m moles/kg, —○—: 10 m moles/kg

3) Caf によって増加したマウス自発運動量に対するグルタミン酸およびその関連化合物の効果

Table III に示すように Caf によって増加したマウス自発運動量に対して, L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ ともに 5 m moles/kg 以上から有意の抑制を示し, γ-aminobutyric acid は 10 m mole/kg で有意の抑制効果があった。これに対して sodium glutamate は 10 m moles/kg においてもなら抑制を示さなかった。

Caf とともに L-GluNH₂Et, あるいは L-GluNH₂ を投与した場合の経時的な自発運動量の測定結果を Fig. 1 に示す。いずれのアミドも 5, 10 m moles/kg の投与量において, 120 分間にわたり抑制を示した。

考 察

われわれ¹⁾ は先に, 大量の Caf による瘻れん死に対し, L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ をはじめとするグルタミン

酸の γ -N アルキルアミドが拮抗作用を有することを報告した。そこで Caf によるマウスの自発運動量増加に対して、L-GluNH₂t, L-GluNH₂ が抑制作用をするか否かを検討したところ、Caf を投与しないときは弱い自発運動抑制効果を示したにすぎないが、Caf により増加した自発運動に対しては有意の抑制効果を有し、また他の中枢興奮薬、特にその作用点が大脳皮質といわれる pipradrol による運動量の増加にはまったく抑制作用を示さなかった。

経時的測定の結果から、Caf によるマウス自発運動量増加に対する抑制は、L-GluNH₂t, L-GluNH₂ とともに同じ機作に基づくことが考えられる。一方、 γ -aminobutyric acid もこれらアミドより弱いながらも抑制を示した。すでに報告⁹⁾ したように、L-GluNH₂t, L-GluNH₂ が比較的速やかに脳血液関門を通過すること、また L-GluNH₂t の *i.p.* 投与によって脳内 γ -aminobutyric acid 濃度の増加が認められたことなどを考え合わせると、 γ -aminobutyric acid は脳血液関門を通過しにくいいため作用が弱かったのであり、L-GluNH₂t の作用は脳内 γ -aminobutyric acid 濃度の増加を介して表われるという可能性も考えられる。