Triazine 系化合物の薬理学的研究 (第 4 報¹⁾) 2-(Benzylidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine (TR-35) の一般薬理作用

戸部昭広

三菱化成工業株式会社中央研究所²⁾

Pharmacological Studies of Triazine Derivatives. IV.¹⁾ General Pharmacological Actions of 2-(Benzylidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine (TR-35)

AKIHIRO TOBE

Central Research Laboratory, Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received October 3, 1974)

General pharmacological actions of 2-(benzylidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine (TR-35) were examined. TR-35 showed a moderate sedative, muscle-relaxant, and anti-convulsant actions in mice and these effects were more potent than those of meprobamate. Basic anti-inflammatory agents such as mepyrizole or diphenamisol also showed these properties. Although TR-35 expressed taming effects in mice and rats, it had no depressant action against conditioned avoidance response and methamphetamine-induced hypermotility. As for autonomic nervous system or smooth muscle, TR-35 seemed to have a weak ganglion blocking and faint smooth muscle directing actions. Little effect was also observed on blood pressure of urethane anaesthetized rat.

第 3 報¹⁾ において, TR-35 が aminopyrine より強く, mepyrizole に匹敵する鎮痛効果を有することを, さらに慢性炎症よりも急性炎症に対して強力な作用を示し, 特に carrageenin 浮腫に対しては aminopyrine, mepyrizole に比しかなり強力な抑制作用を有することを報告した。

一方, TR-35 は鎮痛, 抗炎症作用以外に弱い下熱作用, 睡眠延長作用, 筋弛緩作用を示すこと, 潰瘍形成作用を示さないことなどから, 塩基性鎮痛消炎剤に類似する性格を有するものと推測された。

そこで今回は TR-35 の中枢抑制作用が既知塩基性鎮痛消炎剤のそれと類似するものか, あるいは鎮静, 抗不安作用などが認められるものかどうかについて実験を行ない, さらに自律神経系に対する TR-35 の影響についても検討したので報告する。

実験の部

実験材料

TR-35 の構造式を Fig. 1 に示した。

その他次の薬物を使用した。

Chlorpromazine hydrochloride (CP) (Wintamine, 塩野義), diazepam (Horizon, 山之内), meprobamate (Atraxin, 第一製薬), imipramine hydrochloride (Tofranil, 藤沢), haloperidol hydrochloride (HPD) (大日本), diphenamisol (Pasalin, 武田), Mepyrizole (Mebron, 第一製薬), chlormezanone (Trancopal, 第一製薬), chlorzoxazone, metocarbamol (Robaxin, 武田), benzydamine (第一製薬), pentetrazol (Cardiazol, 三共), strychnine nitrate (保栄), acetylcholine chloride (第一製薬), histamine dihydrochloride (Aldrich), Serotonin hydrochloride (Sigma), nicotine bitartrate (東京化成), noradrenaline hydrochloride (NA) (三共)。

実験方法

1. 症状観察 ddY 系雄性マウスを用い, Irwin³⁾ の多次元観察法に従い, 薬物投与後 4 hr まで症状を観察

Fig. 1. Chemical Structure of TR-35(2-(Benzylidenehydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine)

1) 第 3 報: 戸部昭広, 梅津浩平, 薬誌, 96, 503 (1976).

2) Location: 290, Hisamoto, Takatsu-ku, Kawasaki.

3) S. Irwin, "Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation," ed. by J.H. Nodine and P.E. Sieglar, Year Book Medical Publishers, 1964, p. 36.

した。

脳室内投与の場合には頭部正中線の左 2 mm の部位から注入した。

2. 長期単独隔離マウス闘争反応に対する馴化作用 ddY 系雄性マウス 18—20 匹 (15×10×12 cm) で 6 週間隔離飼育し、明らかな fighting を 3 min 以内に示すペアをえらんだ (1 群 6 ペア)。

薬物投与後 30, 60 min に抑制の程度を 10 min 間観察し、下記のスコアに従い採点した。

Score: 0, お互いに無関心, 1, 関心を示すが fighting を示さない, 2, お互いにむかい合い fighting のポーズを示す, 3, 明らかな fighting (かみつきを主とする), 4, 激しい fighting.

3. 嗅球破壊ラットの Hyperemotionality および Mouse-killing Behavior に対する作用 植木らの方法⁴⁾に従い, Wistar 系雄性ラット 200—220 g を pentobarbital 45 mg/kg *i.p.* 麻酔下に頭部を切開し、直視下に両側嗅球を吸引除去し、術後 10 日目に hyperemotionality の認められるものあるいは mouse-killing behavior を示すものを選び実験に供した (1 群 8 匹)。

Hyperemotionality の程度は下記の 4 項目について 0—4 までのスコアをつけ、その合計であらわした。

1) Attack response, 2) 背部を軽くたたいたときの touch response, 3) 尾を鉗子ではさんだときの Squeak response, 4) 捕獲に対する struggle response.

また, mouse-killing behavior はマウスをラットケージ内に入れたとき、5 分以内にマウスを殺すものを用い、薬物投与後、マウスを 10 分以内に殺さない場合効果ありとした (1 群 8 匹)。

4. 条件回避反応 (Conditioned Avoidance Response) に対する作用 Wistar-Imamichi 雄性ラット 250—300 g を用い一日 20 試行、10 日間の訓練を行ない、80% 以上の条件回避反応 (CAR) を示すラットを用いた。

Two-compartment shuttle box を用い条件刺激 (CS) として 80 db の音とライトを 5 sec 与え、この間にラットが別室へ移動 (CAR) しないときは、床面から無条件刺激 (US) として 2—3 mA の電気ショックを与えた。

なお US の間の別室への移動を逃避反応 (ER) とし、CAR, ER いずれの場合にも別室へ移動してから 30 sec 後に再び CS が与えられた。

5. 自発運動抑制作用 体重 20—22 g の ddY 系雄性マウス 1 群 5 匹を用い、検体経口投与 (*p.o.*) 30 min 後に運動量測定装置 (ANIMEX, AB FARAD 社) にて 10 min 間の運動量を測定し、コントロール群と比較して抑制率を求めた。

6. 筋弛緩作用 1) 懸垂法による筋弛緩作用⁵⁾—ddY 系雄性マウス 1 群 7 匹を用い常法通り行なった。

2) 握力低下作用—ddY 系雄性マウス 1 群 7 匹を用いた。

FD ピックアップ (SB-1T, 日本光電) に糸を張り他方を固定し、これにマウスの前肢をかけさせてから、マウスを引張り前肢をはなすまでの張力をポリグラフ (RB-45, 日本光電) 上に記録した。

あらかじめ三回の試行を行ない、三回の平均をもって投与前の握力とした (g)。

3) ロータロッド法による運動失調作用—毎分 15 回転する回転棒にマウスをのせて訓練し 3 min 以上棒上にとどまるものを選び、薬物投与後 30 min に再び回転棒にのせ、1 min 以内に落下するものを運動失調作用陽性とした。

ddY 系雄性マウス 1 群 7 匹を用いた。

7. 抗痙攣作用 1) 抗-Pentetrazol 痙攣作用—ddY 系雄性マウス 1 群 8 匹を用い、薬物投与後 30 min に pentetrazol 100 mg/kg *i.p.* を投与し、強直性屈曲 (*tonic flexor*, TF), 強直性伸展 (*tonic extensor*, TE) および死亡に対する抑制効果の有無を検討した。

2) Strychnine 痙攣に対する作用—1) と同様に, Strychnine 1 mg/kg *s.c.* により生ずる TE および死亡に対する抑制効果を検討した。

3) 抗-最大電気ショック痙攣作用—ddY 系雄性マウス 1 群 8 匹を用いた。電気ショック誘起装置 (Ugo-Basile 社) により, 30 mA, 100 Hz, 0.2 sec (duration), 0.6 msec (pulse width) のショックを耳介電極を介して与え、これにより発現する TF, TE に対する抑制効果を薬物 30 min 前処理 (*p.o.*) により検討した。

8. 抗-Methamphetamine 作用 ddY 系雄性マウス 1 群 7 匹を用い、薬物投与 30 min 後に methamphetamine 5 mg/kg *i.p.* を投与しさらに 30 min 経過後に 10 min 間の運動量を測定し (ANIMEX), 対照群との比較により methamphetamine の運動興奮作用に対する拮抗率を求めた。

9. 摘出モルモット回腸に対する作用 1) 各種 Agonist に対する抑制作用—Magnus 法に従い常法通り行なった。

収縮はストレンゲージ (SB-1T, 日本光電) を介してポリグラフ上に記録した。

栄養液として tyrode 液を用い、液温は 30° に保った。

Agonist として acetylcholine, histamine, serotonin, nicotine, BaCl₂ を用いた。

2) 副交感神経刺激によるモルモット回腸収縮反応に対する作用⁵⁾—矩形波電気刺激装置 (MSE-3R, 日本光電) により duration 0.1 msec, frequency 0.1 Hz, supramaximal の間接刺激を摘出回腸に与えた時の収縮反応

4) 植木昭和, “薬物の作用点,” 南江堂, 東京, 1968, pp. 26—37.

5) K. Takagi, I. Takayanagi, *Jap. J. Pharmacol.*, 16, 211 (1966).

に対する効果を検討した。

刺激電極として双極性白金電極を用い、1本を回腸の内側に、他方を外側の栄養液中に置いて刺激を与えその他1)と同様に行なった。

10. モルモット輸精管に対する作用 Noradrenaline の収縮反応に対する作用—— $NA 10^{-6}$ g/ml による輸精管の収縮に対する効果を薬物 5 min 前処理により検討した。

液温 36° として 9-1) と同様に行なった。

2) 下腹動脈神経-輸精管標本に対する作用——節前線維刺激の場合にはモルモット輸精管を下腹動脈神経をつけたまま Magnus 管に懸垂し、電気刺激装置により duration 0.5 msec, frequency 50 Hz, supramaximal voltage, 4 sec/3 min の刺激を節前線維に与えた。

節後線維刺激の場合には、輸精管に平行に置いた双極性白金電極を介して、duration 0.2 msec, frequency 20 Hz, supramaximal voltage, 4 sec/3 min の transmural stimulation (経壁刺激) を与えた。

収縮はいずれの場合にもストレンゲージ (SB-1T, 日本光電) を介してポリグラフ上に記録した。

11. 摘出ラット横隔神経-横隔膜標本に対する作用 Bülbbring⁶⁾ の方法に従い横隔神経をつけたまま横隔膜を摘出して 50 ml の浴管にセットし、液中に 95% O_2 + 5% CO_2 を送気した。

栄養液として tyrode 液を用い、液温は 30° とした。

神経刺激 (間接刺激) の場合には duration 0.1 msec, frequency 0.1 Hz, 3 V の刺激を、筋直接刺激の場合には 10 msec, 0.1 Hz, 10 V の刺激を白金電極を介して与えた。

12. Urethane 麻酔ラット血圧に対する作用 Wistar 系雄ラットを urethane 1.4 g/kg s.c. により麻酔し、右総頸動脈圧を圧トランスジューサー (MPU-0.5, 日本光電) を介して、心拍数をタコメーター (RT-2, 日本光電) を介して、それぞれポリグラフ上に記録した。

実 験 結 果

1. 症状観察

1) 腹腔内投与 10—30 mg/kg *i.p.* 投与により locomotor activity の低下が軽度認められたが、それ以外には特に変化を与えなかった。

100 mg/kg *i.p.* では locomotor activity の低下に加えて筋緊張の低下、軽度のカタレプシーが認められたが、alertness, 反応性の低下は見られなかった。

800 mg/kg *i.p.* 投与時には、著しい運動失調、異常歩行、諸反射の低下が認められ、次第に tremor, twitch へと移行し間代性痙攣 (clonic convulsion) により死亡した。

2) 経口投与 10—30 mg/kg *p.o.* では特に変化を認めなかったが、100 mg/kg *p.o.* では locomotor activity の低下、筋弛緩が軽度認められた。

3) 脳室内投与 TR-35 2 mg/kg 投与直後より、locomotor activity, body tone, alertness の低下を示し、これに加えて四肢の paralysis, 筋緊張の低下、カタレプシーが認められた。

以上いずれの投与経路においても同様の症状を示したが、投与後 2 hr 後には正常に回復した。

2. 長期単独隔離マウス闘争反応に対する馴化作用

TR-35 50 mg/kg *p.o.* では激しい fighting (score 3—4) はあまり認められなくなり、80 mg/kg *p.o.* ではほとんどの例で fighting が消失し、その抑制率は 30, 60 min でも同様であった。

TABLE I. Taming Effect of TR-35 and Other Agents on the Long-Term Isolation-induced Fighting in Mice

Compounds	Dose (mg/kg) ^{a)}	Inhibition(%) at 30 min ^{b)}	Inhibition(%) at 60 min ^{b)}
TR-35	50	38.9	33.3
	80	66.7	66.7
Diazepam	15	76.5	70.6
Meprobamate	150	61.1	38.9
CPZ ^{c)}	10	100	95.0

a) Drugs were administered orally. b) inhibition (%) of fighting c) chlorpromazine

6) E. Bulbring, *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 38 (1946).

TABLE II. Effect of TR-35 and Imipramine on the Mouse-Killing Response of the Rat induced by Olfactory-Bulb Lesion

Compounds	Dose (mg/kg <i>i.p.</i>)	Suppression of the mouse-killing response(%) at				
		30	60	120	240	1200 (min)
TR-35	30	25	25	38	25	0
	60	38	50	50	50	0
Imipramine	40	50	75	88	75	0
Control	—	0	0	0	0	0

Fig. 2. Effect of TR-35 on the Olfactory-Bulb Lesion-induced Hyperemotuality in Rats

a) = significantly different from control value ($P < 0.05$)
 b) = $P < 0.01$
 ●—● TR-35 30 mg/kg *i.p.*,
 ○—○ TR-35 60 mg/kg *i.p.*

Fig. 3. Effect of TR-35, Haloperidol and Chlorpromazine on the Conditioned-Avoidance Response in Rats

Rats were trained for 10 days by two-compartment shuttle-box.
 ○—○: TR-35 10 mg/kg, ▲—▲: TR-35 30 mg/kg,
 ●—●: haloperidol 0.2 mg/kg,
 △—△: chlorpromazine 2.5 mg/kg.
 Drugs were administered intraperitoneally.

Diazepam は 15 mg/kg *p.o.* で 76.5—70.6% の抑制を示し, TR-35 80 mg/kg *p.o.* の抑制効果にほぼ匹敵した。

一方, meprobamate は 150 mg/kg *p.o.* において, 30 min で 61.1%, 60 min で 38.9% の抑制を示し, TR-35 80 mg/kg *p.o.* にやや劣るものであった (Table I).

3. 嗅球破壊ラットの Hyperemotuality および Mouse-killing behavior に対する作用

1) Hyperemotuality に対する作用 TR-35 は 30 および 60 mg/kg *i.p.* で抑制を示したが, 概してその効果は弱く, 最も強い効果を示した 60 min における抑制率はそれぞれ 36.5%, 44% であった (Fig. 2).

2) Mouse-killing behavior (Muricide) に対する抑制作用 TR-35 は 30 mg/kg *i.p.* で, 投与後 120 min に 38% の最大抑制を示し, 60 mg/kg *i.p.* では投与後 60 min より 240 min まで 50% の抑制を示しやや持続的であった (Table II).

一方 imipramine は 40 mg/kg *i.p.* により, 50% 以上の抑制効果を示し, 特に投与後 120 min には 88% の muricide 抑制が認められた。

4. 条件回避反応に対する作用

1) CAR に対する作用 TR-35 は 10—30 mg/kg *i.p.* によりやや鎮静気味となったが, CAR に対してはほとんど抑制を示さなかった。

一方対照として用いた haloperidol 0.2 mg/kg *i.p.* では投与後 120 min に 58% の抑制, chlorpromazine 2.5 mg/kg *i.p.* では投与後 30 min に 100% の抑制が認められた (Fig. 3).

2) ER (Escape Response) に対する作用 TR-35 および対照の haloperidol, chlorpromazine のいずれも ER に対する抑制を認めなかった。

5. 自発運動抑制作用

TR-35 の自発運動抑制作用は対照の mepyrizole, diphenamisol に比しやや強く, その ED50 は 46 mg/kg

TABLE III. Effect of TR-35 and Other Agents on the Spontaneous Motor Activity in Mice

Compounds	ED 50 (mg/kg <i>p.o.</i>)
TR-35	46
Diphenamisol	88
Mepyrizole	80
Meprobamate	125
CPZ ^{a)}	6.8

^{a)} chlorpromazine

Fig. 4. Depressive Effect of TR-35 and Other Agents on the Spontaneous Motor Activity in Mice

Spontaneous motor activity was measured by Animex apparatus.

○—○: TR-35, ●—●: mepyrizole,
□—□: diphenamisol, △—△: meprobamate

TABLE IV. Correlation between Muscle Relaxant Action and Analgesic Action of TR-35 and Other Agents in Mice

Compounds	Traction test ED 50 (mg/kg <i>p.o.</i>) ^{b)}	Acetic acid writhing ^{a)} ED 50 (mg/kg <i>p.o.</i>) ^{b)}
TR-35	70 (48—102) ^{c)}	54 (36—81)
Diphenamisol	145 (112—188)	41 (31—55)
Mepyrizole	180 (100—324)	56 (38—83)
Chlormezanone	190 (144—251)	>200 (36%)
Chlorzoxazone	400 (310—516)	>400 (29%)
Metocarbamol	490 (399—602)	>400 (0%)
Meprobamate	135 (102—178)	>200 (21%)

^{a)} Writhing was induced by 0.6% acetic acid.

^{b)} 50% inhibitory dose

^{c)} Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

p.o. となった。

なお Meprobamate の抑制効果は TR-35 の 1/3 程度と弱かった (Table III, Fig. 4).

6. 筋弛緩作用

1) 懸垂法による筋弛緩作用 筋弛緩作用の ED50 と酢酸 writhing 抑制効果の ED50 を Table IV に示した。

被検薬物中 TR-35 に最も強い筋弛緩作用が認められ、ついで meprobamate, diphenamisol, mepyrizole の順となり、中枢性筋弛緩薬の効果はこれらより弱かった (Fig. 5)。

一方, diphenamisol, mepyrizole に比し TR-35 の酢酸 writhing 抑制効果は筋弛緩発現量にやや近い用量で認められた。

一方中枢性筋弛緩薬である chlormezanone, chlorzoxazone, metocarbamol は筋弛緩発現量でも酢酸 writhing を軽度抑制したにすぎなかった。

2) 握力低下作用 Grip-strength に対する効果を薬物投与後 30, 60 min に検討したところ, TR-35 は 100 mg/kg *p.o.* で 20%, 200 mg/kg *p.o.* でも 30% の握力低下を示したのみであったが, chlormezanone は 300 mg/kg *p.o.* で 71% と著明な低下を

Fig. 5. Effect of TR-35 and Other Agents on the Traction Test in Mice

○—○: TR-35, □—□: meprobamate,
●—●: mepyrizole, △—△: chlormezanone,
●—●: diphenamisol

TABLE V. Effect of TR-35 on the Grip-Strength in Mice

Dose (mg/kg <i>p.o.</i>)	Time (min)	Grip-strength ^{a)} (g) $\pm$ S.E. ^{b)}	Inhibition (%)
100	0 ^{c)}	60.9 $\pm$ 4.6 ^{a)}	—
	30	47.7 $\pm$ 2.4	22
	60	49.1 $\pm$ 2.2	19
200	0	65.0 $\pm$ 5.9	—
	30	43.4 $\pm$ 2.2	33.3
	60	43.8 $\pm$ 3.0	32.7
300	0	60.0 $\pm$ 3.9	—
	30	33.0 $\pm$ 2.2	45.0
	60	39.6 $\pm$ 5.1	34.0

a) Grip-strength was measured by FD-pick up.

b) Standard errors of mean.

c) Grip-strength of the mice before administration.

Fig. 6. Effect of TR-35, Chlormezanone and Diphenamisol on the Grip-Strength in Mice

Grip-strength was measured 30 min after administration of drugs.

●—●: TR-35, ○—○: chlormezanone, △—△: diphenamisol

TABLE VI. Effect of TR-35 and Other Agents on the Rotating-Rod Performance in Mice

Compounds	ED 50 (mg/kg)
TR-35	32 (21—48) ^{a)}
Mepyrizole	58 (39—81)
Benzydamine	52 (40—68)
Diphenamisol	40 (27—60)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

示した。

一方 diphenamisol の効果は TR-35 に類し 200 mg/kg *p.o.* で 20% の低下が認められた (Table V, Fig. 6)。3) ロータロッド法による運動失調作用 TR-35 は 25—50 mg/kg *p.o.* で強い運動失調を示したが, diphenamisol,

benzydamine, mepyrizole などの塩基性鎮痛抗炎症剤もかなり強い運動失調作用を示した (Table VI)。

7. 抗痙攣作用

1) 抗-Pentetrazol 痙攣作用 TR-35 は 25 mg/kg *i.p.* で 87.5%, 50 mg/kg で 100% 強直性痙攣を抑制したが, 死亡に対しては抑制を示さず, 死亡時間を延長させた。一方, diazepam は 1 mg/kg *i.p.* で著明な抗痙攣作用を示し, 死亡も完全に抑制した。Mepyrizole は 150—200 mg/kg *i.p.* で強直性痙攣および死亡に対して抑制を示した (Table VII)。2) Strychnine 痙攣に対する作用 TR-35 は 50 mg/kg *i.p.* あるいは 100 mg/kg *p.o.* で強直性痙攣および死亡に対し抑制を示さず, わずかにこれらの発現時間を延長したにすぎなかった。Chlormezanone も 50 mg/kg *i.p.* あるいは 100 mg/kg *p.o.* で痙攣および死亡を抑制しなかったが, 痙攣発現時間, 死亡時間に対し, TR-35 にまさる延長効果を示した (Table III)

3) 抗最大電気ショック痙攣作用 最大電気ショック痙攣に対する TR-35 の抑制効果は diphenamisol, meprobamate よりやや強く, mepyrizole より弱かった (Table IX)。

8. 抗-Methamphetamine 作用

Methamphetamine の運動興奮に対する TR-35 の抑制効果は 50—100 mg/kg *p.o.* で 20—26% と極めて弱

TABLE VII. Effect of TR-35 and Other Agents on Pentetrazol-induced Convulsion in Mice

Compounds	Dose (mg/kg <i>p.o.</i>)	Incidence of T.E. ^{a)} Used	Inhibition (%) of T.E.	Number of mice dead ^{b)} Used	Mean death time sec $\pm$ S.E.
Cotrol	—	16/16	—	16/16	276.6 $\pm$ 25.0
TR-35	25	1/8	87.5	8/8	478.3 $\pm$ 43.2 ^{c)}
	50	0/8	100	8/8	893.8 $\pm$ 74.2 ^{c)}
Mepyrizole	150	4/8	50	6/8	1260.0 $\pm$ 632 ^{c)}
	200	2/8	75	0/8	—
Diazepam	1	1/8	87.5	0/8	—

a) Number of mice showing tonic-extensor (T.E.)/number of mice used.

b) Number of mice dead/number of mice used.

c) Significantly different from control value ($P < 0.01$).

TABLE VIII. Effect of TR-35 and Chlormezanone on Strychnine-induced Convulsion in Mice

Compounds	Dose (mg/kg <i>p.o.</i>)	Incidence time of T.E. sec $\pm$ S.E.	Mean death time sec $\pm$ S.E.
Control	— ^{a)}	181.9 $\pm$ 8.6	205.6 $\pm$ 6.4
TR-35	50 ^{a)}	221.1 $\pm$ 17.7	268.6 $\pm$ 27.3
	100 ^{b)}	228.8 $\pm$ 17.8	278.8 $\pm$ 21.1
Chlormezanone	50 ^{a)}	276.3 $\pm$ 21.1	543.8 $\pm$ 74.0
	100 ^{b)}	290.6 $\pm$ 24.5	637.5 $\pm$ 113.6

a) Drugs were administered intraperitoneally.

b) Drugs were administered orally.

TABLE IX. Protective Effect of TR-35 and Other Agents against Maximal Electroshock Convulsion in Mice

Compounds	ED 50 (mg/kg)
TR-35	152 (117—198) ^{a)}
Diphenamisol	220 (169—286)
Mepyrizole	120 (94—154)
Meprobamate	195 (139—273)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

TABLE X. Effect of TR-35 and Chlorpromazine on the Methamphetamine induced Hypermotility in Mice

Compounds	Dose (mg/kg <i>p.o.</i>)	Inhibition (%) of hypermotility
TR-35	50	20
	100	26
CPZ	10	47
	20	66

a) chlorpromazine

く、これに対し chlorpromazine は 10—20 mg/kg *p.o.* で強力な抑制を示した (Table X).

9. 摘出モルモット回腸に対する作用

1) 各種 Agonist に対する抑制作用 TR-35 の各種 agonist に対する抑制効果を Table XI にまとめた。

TR-35 の抑制作用は低濃度では認められず 10^{-5} g/ml で nicotine, ACh による収縮を顕著に抑制し、 10^{-4} g/ml の高濃度では、histamine, serotonin, BaCl₂ に対しても強い抑制を示した。

2) 副交感刺激によるモルモット回腸収縮反応に対する作用 TR-35 は 10^{-6} g/ml より抑制を示し、投与後

TABLE XI. Inhibitory Effect of TR-35 on the Contractile Response of the Isolated Guinea-Pig Ileum induced by Various Agonists

Agonists	Concentration (g/ml) of agonists	Concentration (g/ml) of TR-35 ^{a)}	Inhibition (%)
ACh ^{b)}	10 ⁻⁸	10 ⁻⁵	70
		10 ⁻⁴	100
Histamine	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	37
		10 ⁻⁴	80
Serotonin	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	50
		10 ⁻⁴	93
Nicotine	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	93
BaCl ₂	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	37
		10 ⁻⁴	96

a) TR-35 was administered 5 min before agonists.

b) acetylcholine

TABLE XII. Effect of TR-35 on the Pre-Ganglionic or Post-Ganglionic Stimulation of Hypogastric Nerve-Vas Deferens Preparation of the Guinea-Pig

Concentration (g/ml) of TR-35	Inhibitory effect against	
	Pre-ganglionic stim.	Post-ganglionic stim.
10 ⁻⁶	±	—
10 ⁻⁵	+	±
10 ⁻⁴	++	++

--no effect, ±=10-30% inhibition, +=40-60% inhibition, ++=70-100% inhibition

Fig. 7. Effect of TR-35 on the Contractile Response of the Guinea-Pig Ileum induced by Cholinergic Nerve Stimulation

Stimulus condition: duration 0.1 msec, frequency 0.1 Hz, supramaximal voltage.

10 min において 10⁻⁶ g/ml では 30%, 3 × 10⁻⁶ g/ml では 53% の抑制となったが、水洗によりすみやかに回復した。

一方 atropine は 10⁻⁸ g/ml で収縮を完全に抑制した (Fig. 7).

10. モルモット輸精管に対する作用

1) Noradrenaline に対する作用 NA の収縮に対して、TR-35 は 10⁻⁶—10⁻⁵ g/ml で抑制を示さず、10⁻⁴ g/ml で 70% の抑制を示したにすぎなかった。

2) 下腹動脈神経-輸精管標本に対する作用

TR-35 10⁻⁶ g/ml では節前、節後線維いずれの刺激に対しても抑制を示さず、10⁻⁵—10⁻⁴ g/ml で節前線維刺激による収縮を強く、節後線維刺激による収縮を軽度抑制した (Table XII).

11. 摘出ラット横隔神経-横隔膜標本に対する作用

横隔神経刺激による収縮に対しては 10⁻⁵—3 × 10⁻⁵ g/ml で作用なく、10⁻⁴ g/ml でわずかな増強作用を示した。

一方筋刺激に対してはほとんど作用を示さなかった (Fig. 8).

Fig. 8. Effect of TR-35 on the Phrenic-Nerve Diaphragm Preparations in Rats

stimulus condition: duration 0.1 msec, frequency 0.1 Hz, 3 V (phrenic nerve).

duration 10 msec, frequency 0.1 Hz, 10 V (muscle).

TR-35 was administered at an arrow (g/ml)

12. Urethane 麻酔ラット血圧に対する作用

1) 静脈内投与 TR-35 3—10 mg/kg *i.v.* により投与直後一過性の血圧上昇(5—10 mmHg)が認められたが 5 min 以内に正常レベルにもどった。

呼吸および心拍数には影響を与えなかった。

2) 腹腔内投与 TR-35 30 mg/kg *i.p.* 投与時一過性の血圧下降 (10—15 mmHg) と心拍数の低下が認められたが 10 min 以内に回復した (Fig. 9)。

Fig. 9. Effect of TR-35 on Blood Pressure, Heart Rate and Respiratory Rate in Urethane anesthetized Rats

TR-35 was administered at (●) (30 mg/kg *i.p.*)

B.P.: blood pressure, H.R.: heart rate, R.P.: respiratory rate.

考

察

前報⁷⁾において、TR-35 が aminopyrine あるいは mepyrizole にまさる鎮痛炎症効果を有することを報告したが、その作用態度から、塩基性鎮痛抗炎症薬としての性格を有するものと推定された。

塩基性鎮痛抗炎症薬は一般に中枢抑制作用を示す場合が多いが、⁷⁾ 本化合物についても、睡眠延長作用、筋弛緩作用などが認められ中枢系に少なからず影響を与えていることが考えられたので今回、その中枢抑制作用の性格について検討を加えた。

TR-35 は長期単独隔離マウス闘争反応あるいは嗅球破壊ラットの hyperemotionality および mouse-killing (muricide) に対して抑制を示し、馴化作用を有するものと考えられたが、効果発現量で自発運動抑制、筋弛緩を伴っていることを考慮するとやや特異性に欠けるものといえよう。

Cole & Wolf⁸⁾ によれば、マウス闘争反応に対して、chlordiazepoxide は筋弛緩量の 1/8, chlorpromazine が 1/3 で抑制を示すのに比し、meprobamate では闘争反応抑制量と筋弛緩量の分離が困難であるといわれており、TR-35 の馴化作用は meprobamate 的なものと推定されるが、効力は meprobamate にまさるものであった。

Chlorpromazine あるいは haloperidol などの major-tranquilizer が条件回避反応を特異的に抑制し、methamphetamine あるいは amphetamine に拮抗を示すことは良く知られているが、⁹⁾ TR-35 は著しい運動失調を示さない用量で、条件回避反応に対しまったく効果を示さず、methamphetamine の運動興奮にも弱い作用しか示さなかった。

したがって TR-35 は major-tranquilizer としての性格は有さないと考えられ、馴化作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用、鎮静作用を示すことからむしろ minor-tranquilizer に類似するものと思われるが、有効量、作用の特異性の点などを考慮すると、diazepam あるいは chlordiazepoxide などよりはむしろ前述の meprobamate に類

7) 水島 裕, “炎症・アレルギーと治療薬,” 南江堂, 東京, 1974, p. 193.

8) H.F. Cole, H.H. Wolf, *Psychopharmacologia*, **8**, 389 (1966).

9) P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, *Arzneimittel Forschung*, **15**, 104 (1965).

似しているといえる。

亀山ら¹⁰⁾は diphenamisol が馴化作用、筋弛緩、抗痙攣作用を有するが条件回避反応を抑制しないと報告しており、このような作用態度は TR-35 に共通して認められている。

筋弛緩作用について懸垂法、ロータロッド法で、TR-35 は強い効果を示し、特に懸垂法では他の塩基性鎮痛薬あるいは中枢筋弛緩薬より強い効果を認めたが、ロータロッド法ではいずれの塩基性鎮痛薬もかなり強い運動失調作用を示した。

一方握力低下作用を検討したところ、TR-35 は懸垂法での有効量の 5—7 倍量投与しても 30—40% の低下しか認められず、diphenamisol も同様の傾向を示した。

これに対し chlormezanone は、懸垂法では TR-35, diphenamisol よりも弱かったにもかかわらず著明な握力低下作用を生じた。

したがって TR-35 の懸垂法における筋弛緩効果は後肢失調あるいは自発運動低下などの要因により強く発現しているのではないかと推定される。

なお、TR-35 は横隔神経-横隔膜標本に対して著しい影響を与えなかった。

抗痙攣作用については、最大電気ショック痙攣法で meprobamate, mepyrizole と同等の抗痙攣作用を認め、pentetrazol 痙攣に対しても比較的低下用量で強直性伸展を抑制したが死亡を抑制せず、さらに strychnine に対しては無効であった。

TR-35 の抗痙攣作用は従来の抗痙攣薬の有効量より高用量で認められ、この用量で筋弛緩も発現していることなどから考えると TR-35 は中枢性筋弛緩作用を有するものと思われる。

筋弛緩作用と酢酸 writhing 抑制効果を比較すると、TR-35 の writhing 抑制効果は筋弛緩発現量以下で認められるが、mepyrizole あるいは diphenamisol と比較するとやや両者の効果は接近している。

これに対し chlormezanone, chlorzoxazone などの中枢性筋弛緩薬あるいは meprobamate の酢酸 writhing 抑制効果は筋弛緩発現量 (ED₅₀) においてもわずかにしか認められず、筋弛緩効果と writhing 抑制効果は同等に発現することはなかった。

藤村ら¹¹⁾も抗不安薬である benzodiazepine 系化合物の鎮痛抗炎症効果を検討し、運動失調量の 10 倍以上の用量を与えても効果を示さないと述べており、TR-35 の writhing 抑制効果はこれらの鎮静あるいは筋弛緩作用によるものとは考えられないが、圧刺激法あるいは電気刺激法などで認められる鎮痛作用には、これらの方法での疼痛反応にある程度中枢性の関与があることを考慮すれば、鎮静、筋弛緩作用が影響を与えていると考えたほうが妥当であろう。

なお、抗炎症効果は mepyrizole, diphenamisol が酢酸 writhing 抑制量以上で認められるのに比し、TR-35 は酢酸 writhing 抑制量の 1/2 以下で有効であり、この用量では筋弛緩効果は認められなかった。

TR-35 はモルモット腸管において、種々の収縮薬に対し弱い拮抗しか示さず、この中でわずかに nicotine に対する抑制効果がまざっていた。

一方モルモット回腸電気刺激による収縮に対しては 3×10^{-6} g/ml で 53% の抑制を示し、下腹動脈神経刺激に対しては節前線維刺激のほうをやや強く抑制した。

モルモット輸精管における NA の収縮に対しては高用量においてのみ抑制がみられた。

したがって TR-35 は弱い神経節遮断作用と平滑筋直接作用を有するものといえる。

ラット血圧に対しては静注あるいは腹腔内投与において一過性の作用を認めたのみであり、これらのことから自律神経、平滑筋に対しては強い影響を与えないものと思われる。

結 論

2-(Benzylidenhydrazino)-4-*tert*-butyl-6-piperazino-s-triazine (TR-35) の一般薬理作用を検討し以下の結論を得た。

1) TR-35 は 50—100 mg/kg *p.o.* の用量で馴化作用、自発運動抑制作用および筋弛緩作用を示した。

10) 亀山 勉, 大柳恭子, 佐々木健一, 木皿憲佐, 日薬理, 65, 529 (1969).

11) 鶴見介登, 平松保造, 山口 東, 林 元英, 渋谷具久, 藤村 一, 日薬理, 69, 343 (1973).

- 2) TR-35 の筋弛緩作用は懸垂法で強く発現したが、握力低下作用は弱かった。
- 3) TR-35 は電気ショック痙攣あるいは pentetrazol 痙攣を抑制したが、strychnine に対しては無効であった。
- 4) TR-35 は条件回避反応あるいは methamphetamine の運動興奮に対して顕著な効果を示さなかった。
- 5) TR-35 は弱い神経節遮断作用および平滑筋直接作用を有する。
- 6) ラット血圧に対しては一過性の作用しか示さなかった。

謝辞 本研究にあたり御助言、御校閲を賜った、東北大学 小澤 光教授に深く感謝致します。
また本研究発表の機会を与えられた当社中央研究所 丹羽丹所長ならびに服部三郎部長に感謝致します。