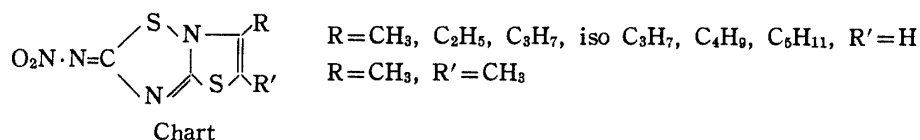


Title	arotinolol (S-596)のSHRにおける抗高血圧作用
Sub Title	
Author	岸, 浩一郎(Kishi, Koichiro) 川島, 紘一郎(Kawashima, Koichiro) 曾我部, 博文(Sokabe, Hirofumi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1984
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.29 (1984.) ,p.91- 92
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学会講演要旨
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000029-0093

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.



2 が得られたことを先に報告した。今回、**2** の構造を決定した。

化合物 **1** のチアゾール環 4 位をメチル基からペンチル基に置換しても **2** に相当する化合物が得られた。4, 5 位のジメチル置換体でも **2** に相当する化合物が得られた。一方チアゾール環 N にメチル基が置換した化合物 **3** では 5 位ニトロ体 **4** が生成するが **2** に相当する化合物は得られなかった。このことよりチアゾール環 3 位が **2** の生成反応に関与していることがわかった。

N-モノメチル体のニトロ化でチオウレアの N 位がニトロ化していることから **1** も N 位がニトロ化され、酸化的分子内環化によりチアゾロ-チアジアゾール体が生成したと推定した。その確認のため **2** の X 線結晶解析を試みた。その結果、**2** は 6-methyl-2-nitroiminothiazolo[3,2-b]-[1,2,4]thiadiazole であることが証明された。

* 東京大学薬学部

arotinolol (S-596) の SHR における抗高血圧作用

岸浩一郎*, 川島紘一郎, 曾我部博文*

〔第19回 SHR 協議会年会 (1983年10月, 神奈川) で発表〕

〔結論〕 arotinolol (ARL) (S-596, 住友化学) の抗高血圧作用を SHR で 12 週間観察した。ARL は propranolol (PPL) に比べて、同程度の最大効力 (efficacy) と 5 倍以上の用量効力 (potency) を示した。両薬物適用による血圧低下と血漿レニン濃度 (PRC) または血漿アルドステロン濃度 (PAC) の変化の間には有意な相関はみられなかった。

〔目的〕 ARL は強い β アドレナリン遮断作用を示すと同時に¹⁾, α アドレナリン遮断作用をもつことが知られている²⁾。ARL は高血圧自然発症ラット (SHR) において、直接法により急性および亜急性 (2 週間経口適用) に降圧作用を示すことが報告されている²⁾。本実験では、SHR を用いて ARL の 12 週間経口適用による血圧作用を観察し、さらにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系におよぼす影響を調べた。

〔方法〕 SHR は自治医科大学薬理学教室のコロニー, F 40, オス, 10 週令を用いた。ARL および比較薬物の PPL は、0.5% methyl cellulose 水溶液に 5 ml/kg を適用するように懸濁した。薬物は経口ゾンデを用いて強制的に、12 週間毎日 1 回夕方に適用した。適用量は ARL で 20, 100 mg/kg の 2 段階, PPL は 100 mg/kg とした。対照群には溶媒を 5 ml/kg 適用した。各群 9—11 匹でスタートし、実験終了時には 4—11 匹となった。適用期間中週 1 回午後、薬物適用約 20 時間後に SHR の体重、血圧、および心拍数の測定を行なった。ラット尾動脈血圧・心拍数測定装置 (KN-210, Natsume) を用い、50°C, 3 分間の予熱の後、無麻酔下に測定した。実験終了時 (第 12 週) に腹大動脈にカニューレを挿入し、無麻酔・無拘束下に平均血圧を直接測定した。その後にカニューレより採血し、さらに剖検を行なった。PRC および PAC はラジオイムノアッ

セイ法により測定した。

〔成績〕 体重は、対照群に対して PPL 適用群で減少、ARL 適用群で増加の傾向を示した。心拍数は、対照群に対して薬物適用群ではいずれも有意に減少した。間接法による尾動脈血圧の測定では、PPL 適用群で減少、ARL 適用群では逆にわずかな増加の傾向がみられた。しかし第 12 週目の直接法による測定では、対照群に対して薬物適用群でいずれも 20 mmHg 以上の降圧がみられた。PRC は ARL (100 mg/kg) および PPL 適用群で、対照群に対して減少の傾向を示した。PAC は ARL (100 mg/kg) および PPL 適用群で、対照群に対して減少の傾向を示した。直接法による血圧と PRC または PAC との間には有意な相関はなかった。PPL 適用群において腎重量および副腎重量の増加がみられた。ARL (20 mg/kg) 適用群において肝重量の増加がみられた。ARL (100 mg/kg) 適用群において腎重量、肝重量、および脾重量の増加がみられた。

〔考察〕 間接法による血圧値に比べて直接法の方が信頼性が高いと考えられるので、ARL (20 および 100 mg/kg) 適用による SHR での慢性の血圧作用は、PPL 100 mg/kg 適用と同程度の降圧作用であると考えられる。間接法により ARL の抗高血圧作用が確認されなかった理由としては 50°C、3 分間という予熱条件から生じるストレスが考えられる。ARL および PPL により有意な PRC の減少がみられなかった理由のひとつとして、薬物適用後 20 時間を経過した時点では、すでに β 遮断作用が減弱しておりレニン分泌が回復していた可能性が考えられる。

(文献)

- 1) 原 洋一, 佐藤悦郎, 宮岸 明, 青野俊二, 仲谷 担: 日薬理誌 75, 707—720 (1979).
- 2) 原 洋一, 中原 創, 宮岸 明, 仲谷 担: 日薬理誌 82, 103—116 (1983).

* 自治医大・薬理

enalapril の脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける 抗高血圧作用と血漿レニン, 尿中キニン, 尿中 プロスタグランジンにおよぼす影響

渡辺卓司*, 川島紘一郎, 曾我部博文*

〔第69回日本薬理学会関東部会 (1983年10月, 東京) で発表〕

enalapril (MK-421) は経口適用で有効な, sulfhydryl 基を含まない変換酵素阻害薬である。高血圧症ラット, イヌにおいて急性, および慢性の血圧低下作用が報告されている。本実験では, 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いて, 抗高血圧作用を調べた。対照薬として, SHRSP においてすでに抗高血圧作用の報告されている captopril を用いた。

SHRSP は, 高血圧発症後の 14—15 週令, F 62 を用いた。enalapril は 10 mg/kg, captopril は 30 mg/kg を 11 週間経口適用した。対照群には 5 ml/kg の H₂O を適用した。尾動脈血圧と心拍数を, 薬物適用 3~5 時間後に測定した (Natsume KN-210 を使用)。実験終了時に直接法により平均血圧を測定した。ひきつづき 0.5 ml を採血し, Carvalho らの変法により血漿レニン濃度 (PRC) を測定した。屠殺後, 心重量を測定し, 肉眼的剖検を行なった。代謝ケージ (Natsume KN-646) を使用して, 1, 5, 10 週に 24 時間尿を採取した。摂水量; 尿量; 尿中浸透圧, Na, K,