NY-198の一般薬理作用 (2)
自律神経系，末梢神経系およびその他に対する作用

森川宏二・橋本繁輝・岩永裕氏・牧野栄一・山崎光雄
北陸製薬株式会社 中央研究所

NY-198の自律神経系，末梢神経系およびその他の薬理作用を検討した。

1. 10mg/kg以上の静脈内投与でネコの瞬膜収縮を節後線維刺激よりも節前線維刺激優位に抑制し，また10^{-4}M 以上で摘出モルモット回腸の nicotine による収縮を抑制した。

2. 100mg/kgの十二指腸内投与でイヌの胃腸管運動を，10mg/kg以上の静脈内投与でラットの胃攣縮を，300mg/kg以上の経口投与でラットの胃内容物排出速度およびマウスの腸管輸送能を，300mg/kgの十二指腸内投与でラットの胃酸分泌をそれぞれ抑制したが，ラットの瞳孔径および基礎胃酸分泌には影響は認められず，摘出ウサギ回腸自動運動および摘出モルモット回腸の acetylcholine ならびに histamine による収縮にもほとんど影響を与えなかった。

3. ラットの生体位および摘出子宮自動運動に対して著明な影響は認められず，摘出モルモット輸精管およびウサギ大動脈の noradrenaline による収縮に対してもほとんど影響を与えなかった。3×10^{-5}M 以上で摘出モルモット気管を弛緩させ，また10^{-3}M で histamine による収縮を軽度抑制したが，acetylcholine による収縮には影響を与えず，isoproterenol による弛緩にも影響を与えなかった。

4. ラットの坐骨神経一腓腹筋標本に影響は認められず，モルモットにおいて局所麻酔作用も認められなかった。

5. ラットの血液凝固およびウサギの血小板凝集にはほとんど影響を与えず，溶血作用も認められなかった。1000mg/kgの経口投与でラットの PSP 排泄率は抑制されたが，尿量，電解質排泄に異常はなく，胆汁分泌にも影響は認められなかった。

北陸製薬㈱中央研究所において新規に合成された NY-198は，Fig. 1 に示す化学構造を有するピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。本剤の安全性確認の一環として中枢神経系および呼吸，循環器系に対する薬理作用を検討し，臨床上安全性の高い薬剤であることを報告した[1]が，ひきつづき自律神経系，末梢神経系およびその他の薬理作用を検討したので報告する。

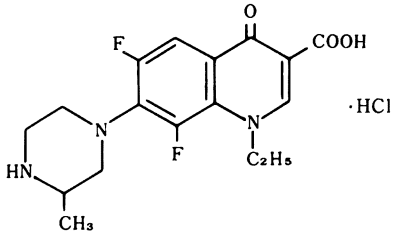

Fig. 1. Chemical structure of NY-198.

I 実験材料

1. 使用動物

使用した動物の種および系統は次の通りである。マウス(ddY，三協ラボサービス)，ラット(Wistar，三協ラボサービス)，モルモット(Hartley，北陸実験動物)，ウサギ(日本在来白色種，北陸実験動物)，ネコ(北陸実験動物)，雑種イヌ。動物は経口および十二指腸内投与の実験では一夜絶食して用いた。なお，動物の性別，体重は各実験方法の項で述べる。

2. 使用薬物

被検薬として NY-198 (当社にて合成)，atropine sulfate (atropine，和光純薬)，cimetidine (Sigma)，d-tubocurarine chloride (d-tubocurarine，和光純薬)，procaine hydrochloride (procaine，Sigma)，aspirin (Aldrich)，theophylline(Sigma)，dehydro-

cholic acid (和光純薬) を使用した。そのほか，実験に使用した薬物は次の通りである。Urethane (半井化学)，sodium pentobarbital (pentobarbital Na，ネンブタール®，大日本製薬)，α-chloralose (和光純薬)，phenolsulfonphthalein (PSP，和光純薬)，acetylcholine hydrochloride (acetylcholine，オビソート®，第一製薬)，histamine dihydrochloride (histamine，半井化学)，nicotine bitartrate (nicotine，半井化学)，noradrenaline bitartrate (noradrenaline，和光純薬)，(±)-isoproterenol hydrochloride (isoproterenol，Sigma)，thromboplastin·C (国際試薬)，sodium citrate (血沈用チトラート，ミドリ十字)，arachidonic acid (Sigma)，collagen (COLLAGEN REAGENT "HORM"，二光バイオサイエンス)，ADP (Sigma)，saponin (Merck)。これらの薬物は *in vitro* の実験では蒸留水または生理食塩水に溶解し，経口投与および十二指腸内投与の実験では0.5% carboxymethylcellulose (0.5% CMC) に懸濁し，その他の投与経路の実験では生理食塩水に溶解して用いた。但し，PSP は1 N NaOH で溶解した後蒸留水で，arachidonic acid は5% ethanol に溶解した後生理食塩水で，collagenは希釈用bufferで希釈した。また，aspirin は dimethyl sulfoxide に溶解して用いた。

II 実験方法

1. 自律神経系ならびに末梢神経系に対する作用

1) 瞬膜収縮に対する作用

体重2.2～4.7kgの雌雄のネコ9匹を urethane(1.2g/kg, i.p.) で麻酔して用いた。気管内挿管後，上頸部交感神経の節前および節後線維にそれぞれ白金双極電極を装着し，2分間隔で5秒間交互に矩形波による電気刺激(20 Hz，1 msec，3-9 V)を行ない，生じる瞬膜の収縮をFDトランスジューサー (TB-611T，日本光電) を介して測定した。大腿動脈圧および心拍数を同時に測定し，レコーダー (WR-3701，Graphtec) に記録した。被検薬は大腿静脈内に投与した。

2) 瞳孔径に対する作用

体重200～235gの雄性ラットを1群5匹とし，被検薬の経口投与前，投与1および2時間後に，一定照度下に実体顕微鏡を用いて瞳孔径を測定した。

3) 胃・腸管運動に対する作用

体重9.0～16.0kgの雌雄のイヌ15匹を用いた。Pentobarbital Na (30mg/kg，i.v.) 麻酔下に気管内挿管後，人工呼吸を施した。胃前庭部および空腸部漿膜下にそれぞれバルーンを挿入し，自動運動によって生じるバルーンの内圧変化を圧トランスジューサー (P-50，Gould) を介して測定した。大腿動脈圧および心拍数を同時に測定し，レコーダー (RJG-4128，日本光電) に記録した。被検薬は十二指腸内に投与した。

4) 胃攣縮に対する作用

体重165～220gの雄性ラット10匹を用い，urethane (1.0g/kg，s.c.) および α-chloralose (100mg/kg，s.c.) の混合麻酔下に開腹し，前胃部にバルーンを挿入した。右側迷走神経に矩形波による電気刺激 (20Hz，2 msec，1.5—2 V) を2分間隔で3秒間与え，胃攣縮によって生じるバルーンの内圧変化を低圧トランスジューサー (LPU-0.1，日本光電) を介してレコーダー (RJG-4124，日本光電) に記録した。被検薬は頸静脈内に投与した。

5) 胃内容物排出速度に対する作用

体重180～211gの雄性ラットを1群6～7匹として用いた。被検薬の経口投与1時間後に0.05% PSP 溶液1mlを経口投与し，30分後に胃内に残存する PSP を採取した後1 N NaOH で発色させ，吸光度(波長558nm)をスペクトロフォトメーター (Model 554，Parkin Elmer) を用いて測定した。胃内容物排出速度は次式から算出した。

胃内容物排出速度 (%)＝

$$\left\{1-\frac{\text{胃内に残存したPSP量(吸光度)}}{\text{投与したPSP量(吸光度)}}\right\}\times 100$$

6) 腸管輸送能に対する作用

体重18.5～26.0gの雄性マウスを1群7匹として用いた。被検薬の経口投与1時間後に40% $BaSO_4$水懸濁液0.4mlを経口投与し，30分後に胃から盲腸までを摘出した後，幽門部から小腸全長および $BaSO_4$の移動先端までの長さを測定し，移動率を算出した。

7) 胃液分泌に対する作用

a) Shay 法：体重190～218gの雄性ラットを1群7匹として用いた。Shay ら[2]の方法にしたがい幽門を結紮し，その直後に被検薬を十二指腸内に投与した。投与5時間後に胃内に貯留した胃液を採取し，遠心分離後，上澄液の液量および酸度をそれぞれ測定し，総酸度を算出した。

b) Schild's rat 法：体重235～300gの雄性ラット15匹を用いた。Urethane (1.25g/kg，i.p.) 麻酔下に Ghosh and Schild[3]の方法にしたがい食道および十二指腸内にそれぞれカニューレを挿入し，胃内を生理食塩水で灌流 (1 ml/min) した。十二指腸側から流出する灌流液の pH を pH デジタルメーター (FL-50，ユニークメディカル) を用いて連続的に測定し，レコーダー (TI-102，東海医理科) に記録した。被検薬は十二指腸内に投与した。

8) 摘出回腸の自動運動に対する作用

体重2.5～2.7kgの雄性ウサギ3羽から回腸を摘出し

た。標本は95% O_2＋5% CO_2混合ガスを通気した38℃のLocke-Ringer液槽中に懸垂し，自動運動を等張性トランスジューサー（ME-4012，エム・イー・コマーシャル）を介してレコーダー（FBR-252A，TOA）に記録した。被検薬は液槽中に累積適用した。

9） 摘出回腸の各種agonistによる収縮に対する作用

体重383g以上の雌雄モルモット12匹から回腸を摘出した。標本は95% O_2＋5% CO_2混合ガスを通気した28℃のLocke-Ringer液槽中に懸垂した。Acetylcholine（5.5×10^{-7}M），histamine（5.4×10^{-7}M）およびnicotine（2.0×10^{-5}M）収縮に対する被検薬の作用を等張性トランスジューサー（TD-112S，日本光電：ME-4012，エム・イー・コマーシャル）を介してレコーダー（MC-6622，渡辺測器：FBR-252A，TOA）に記録した。被検薬は各種agonist適用5分前に処置した。

10） 生体位子宮運動に対する作用

体重190～240gの未経産非妊娠発情間期のラット12匹および体重260～300gの妊娠8～11日目のラット11匹を用いた。Pentobarbital Na（50mg/kg，i.p.）麻酔下に子宮を露出して幅20～30mmに固定した後その中央部を懸垂し，自動運動をFDトランスジューサー（TB-612T，日本光電）を介してレコーダー（FBR-252A，TOA）に記録した。被検薬は頸静脈内に投与した。

11） 摘出子宮の自動運動に対する作用

体重200～240gの未経産非妊娠ラット5匹および体重240～290gの妊娠9～13日目のラット5匹から子宮を摘出した。子宮片は95% O_2＋5% CO_2混合ガスで通気した38℃のLocke-Ringer液槽中に懸垂し，自動運動を等張性トランスジューサー（TD-112S，日本光電：ME-4012，エム・イー・コマーシャル）を介してレコーダー（MC-6622，渡辺測器：FBR-252A，TOA）に記録した。被検薬は液槽中に累積適用した。

12） 摘出輸精管のnoradrenaline収縮に対する作用

体重340～460gの雄性モルモット5匹から輸精管を摘出した。標本は95% O_2＋5% CO_2混合ガスを通気した28℃のLocke-Ringer液槽中に懸垂し，noradrenaline（3.0×10^{-5}M）収縮に対する被検薬の作用を等張性トランスジューサー（TD-112S，日本光電）を介してレコーダー（MC-6622，渡辺測器）に記録した。被検薬はnoradrenaline適用5分前に処置した。

13） 摘出大動脈のnoradrenaline収縮に対する作用

体重2.1～2.7kgの雄性ウサギ3羽から胸部大動脈を摘出し，ラセン状標本を作成した。標本は95% O_2＋5% CO_2混合ガスを通気した38℃のKrebs-Henseleit液槽中に懸垂し，noradrenaline（3.0×10^{-6}M）による収縮をFDトランスジューサー（TB-612T，日本光電）を介してレコーダー（RJG-4128，日本光電）に記録した。被検薬はnoradrenaline適用後に累積適用した。

14） 摘出気管に対する作用

体重345～515gの雄性モルモット24匹から気管を摘出し，気管切片鎖状標本を作成した。標本は95% O_2＋5% CO_2混合ガスを通気した38℃のLocke-Ringer液槽中に懸垂した。標本の静止時緊張，acetylcholine（10^{-5}M）およびhistamine（10^{-5}M）収縮，さらにisoproterenol累積による弛緩に対する被検薬の作用を等張性トランスジューサー（TD-112S，日本光電）を介してレコーダー（MC-6622，渡辺測器）に記録した。被検薬は前三者の実験では累積適用し，acetylcholineおよびhistamineはあらかじめ処置した。被検薬の作用はisoproterenol（10^{-6}M）の弛緩を100%として表した。また，後者の実験ではisoproterenol適用10分前に処置した。被検薬の作用はisoproterenol（10^{-7}M）の弛緩を100%として表した。

15） 坐骨神経—腓腹筋標本に対する作用

体重315～370gの雄性ラット9匹を用いた。Urethane（1.2g/kg，i.p.）麻酔下に左側腓腹筋を剝離し，ストレンゲージ（TH-602T，日本光電）に接続した後，左側坐骨神経末梢側断端の矩形波による電気刺激（0.1Hz，1 msec，2 V）で生じる腓腹筋の収縮をレコーダー（RJG-4124，日本光電）に記録した。被検薬は頸静脈内に投与した。

16） 局所麻酔作用

a） 表面麻酔：体重350～400gの雌性モルモット20匹を用いた。豚毛（刺激毛）を用いてあらかじめ角膜を刺激し，瞬目反射が起こることを確認した後，被検薬0.1mlを点眼した。点眼5および10分後に各々10回刺激し，合計の瞬目反射回数を算出した。

b） 浸潤麻酔：体重350～400gの雄性モルモット16匹を用いた。モルモットの背部を除毛し，両側背長筋上の皮内に1匹あたり4ケ所被検薬（0.1ml）を投与した。投与5，10および20分後に投与部位をマンドリン線で各々10回刺激し，合計の攣縮反射回数を算出した。

2． その他の薬理作用

1） 血液凝固に対する作用

体重194～220gの雌雄ラットを1群6～7匹として用いた。被検薬の経口投与1時間後にether麻酔下に腹部大動脈より採血し，1/10容の3.8% sodium citrateを加えた後直ちに遠心分離（3000rpm，10分）して血漿を得た。血漿0.1mlにthromboplastin・C 0.2mlを加えアグリゴメーター（PAT-6A，二光バイオサイエンス）を用いてプロトロンビン時間を測定した。

2） 血小板凝集に対する作用

体重2.7～2.8kgの雄性ウサギ4羽を用いた。

Pentobarbital Na (50mg/kg, i.p.) 麻酔下に頸静脈より採血し，1/10容の3.8% sodium citrate を加えた後直ちに遠心分離 (1000rpm, 15分) して，上清から platelet rich plasma (PRP) を得た。さらに下層を遠心分離 (3000 rpm, 10分) して，上清を platelet poor plasma (PPP) とした。PRP 200μl に被検薬10μl を加え，37℃で2分間インキュベートした後，血小板凝集惹起物質として arachidonic acid (30-80μg/ml)，collagen (15-30μg/ml) および ADP (10-20μM) をそれぞれ10μl 加えてアグリゴメーター (PAT-6A，二光バイオサイエンス) を用いて凝集反応を測定した。被検薬の作用は PRP の透過率を0%，PPP の透過率を100%とした時の凝集曲線における最大凝集時の透過率を対照と比較し，凝集抑制率として表した。

3) 赤血球に対する作用

体重3.1kgの雄性ウサギの耳静脈より採血し，生理食塩水で10%赤血球浮遊液を調整した。被検薬5 mlに赤血球浮遊液0.3mlを加えて攪拌し，37℃で30分間インキュベートした後，遠心分離 (3000rpm, 10分) し，上清の吸光度 (波長540nm) をスペクトロフォトメーター (Model 554, Parkin Elmer) を用いて測定した。被検薬の作用は0.01% saponin 溶液による溶血反応を100%として表した。

4) 腎機能に対する作用

a) 尿排泄：体重222～256g の雄性ラットを1群6～7匹として，実験開始1時間前に絶水した。生理食塩水2 ml/100g を経口負荷した後，直ちに被検薬を経口投与し，5時間目までの排尿量を測定した。尿中の Na^+ および K^+ は炎光光度計 (755型，日立)，Cl^- はクロライドカウンター (CL-6型，平沼)，pH はデジタル pH メーター (DB2-45，東亜電波) を用いてそれぞれ測定した。

b) PSP 排泄：体重235～275g の雄性ラットを1群16～17匹とし，PSP 投与2時間前および30分前に蒸留水3 ml/100g をそれぞれ経口負荷した。0.05% PSP 溶液0.2ml/100g を尾静脈内に投与し，15分および60分後に採尿した。得られた尿に5 N NaOH 0.1mlを加えて発色させ，吸光度 (波長558nm) をスペクトロフォトメーター (Model 554, Parkin Elmer) を用いて測定し，あらかじめ作成した検量線から PSP 排泄率を算出した。被検薬は PSP 投与1時間前に経口投与した。

5) 胆汁分泌に対する作用

体重235～260g の雄性ラットを1群7匹として用いた。Urethane (1.0g/kg, i.p.) 麻酔下に開腹し，総胆管にカニューレを挿入して胆汁を導出した。被検薬は十二指腸内に投与し，1時間毎に3時間目まで胆汁の重量を測定した。

3. 統計処理

有意差検定は Student の t-test により行なった。

III 実験結果

1. 自律神経系ならびに末梢神経系に対する作用

1) 瞬膜収縮に対する作用

NY-198 3 mg/kgの静脈内投与はネコの上頸部交感神経の節前および節後線維刺激による瞬膜収縮に対して影響を及ぼさなかったが，10および30mg/kgでは瞬膜緊張の低下が認められ，節前線維刺激による収縮はそれぞれ19%および37%，節後線維刺激による収縮はそれぞれ8%および22%抑制された (Fig. 2)。また，3 mg/kg以上で大腿動脈圧は用量依存的に下降した (Fig. 2)。

2) 瞳孔径に対する作用

NY-198 100, 300および1000mg/kgの経口投与はラットの瞳孔径に対して影響を及ぼさなかった。一方，標準薬物 atropine 3 mg/kgの経口投与では著明な散瞳作用を示した (Table 1)。

3) 胃・腸管運動に対する作用

NY-198 10mg/kgの十二指腸内投与はイヌの胃・腸管運動に対して影響を及ぼさなかったが，30mg/kgでは胃運動が4例中1例で軽度亢進，2例で軽度抑制がみられ，腸管運動では2例に軽度抑制がみられた。また，100mg/kgでは胃運動が4例中2例で抑制され，腸管運動は1例に抑制，2例に軽度抑制がみられた (Fig. 3)。一方，大腿動脈圧は10mg/kgでは4例中1例で，30mg/kgでは4例中2例で，また100mg/kgでは4例中3例で下降がみられ，100mg/kgの他の1例では上昇がみられた (Fig. 3)。

4) 胃攣縮に対する作用

NY-198 3 mg/kgの静脈内投与はラットの胃攣縮に対して影響を及ぼさなかったが，10および30mg/kgでは一過性の抑制が認められた (Fig. 4)。

5) 胃内容物排出速度に対する作用

NY-198 100mg/kgの経口投与は，ラットの胃内容物排出速度に対して影響を及ぼさなかったが，300および1000mg/kgでは対照群の排出速度 (72.3±4.8%) に比べそれぞれ57.2±4.3%，51.0±4.6%と有意な抑制が認められた。一方，標準薬物 atropine 10mg/kgの経口投与でも胃内容物排出速度を有意に抑制 (49.5±4.5%) した (Table 2)。

6) 腸管輸送能に対する作用

NY-198 100mg/kgの経口投与は，マウスの腸管輸送能に対して影響を及ぼさなかったが，300および1000mg/kgでは対照群の輸送能 (52.4±2.7%) に比べそれぞれ37.3±2.7%，31.3±2.3%と有意な抑制が認められた。一方，標準薬物 atropine 10mg/kgの経口投与でも腸管輸送能を有意に抑制 (38.8±3.8%) した (Table 3)。

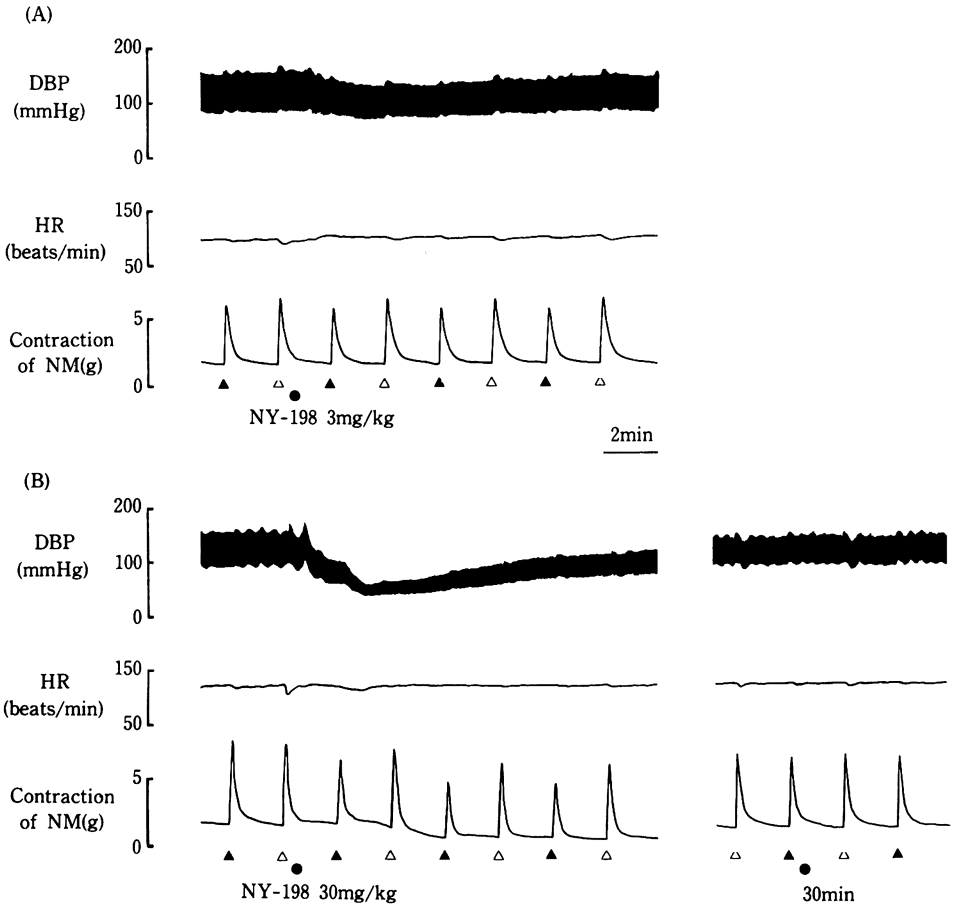

Fig. 2. Typical recordings of contraction of nictitating membrane (NM) induced by the pre- and post-ganglionic nerve stimulation, direct blood pressure (DBP) and heart rate (HR) after intravenous administration of 3 mg/kg (A) and 30 mg/kg (B) of NY-198 in anesthetized cats. ▲ and △ : Pre- and post-ganglionic nerve stimulation, respectively.

Table 1. Effect of NY-198 on pupillary size in rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Pupillary diameter (mm)		
			Before	60min	120min
Control	0	5	0.55±0.05	0.55±0.05	0.47±0.03
NY-198	100	5	0.49±0.05	0.52±0.07	0.52±0.04
	300	5	0.52±0.06	0.42±0.08	0.44±0.05
	1000	5	0.49±0.05	0.49±0.10	0.52±0.07
Atropine	3	5	0.49±0.05	3.09±0.05**	3.22±0.12**

Each value represents the mean ± S.E. ** : Significantly different from control at $p<0.01$.

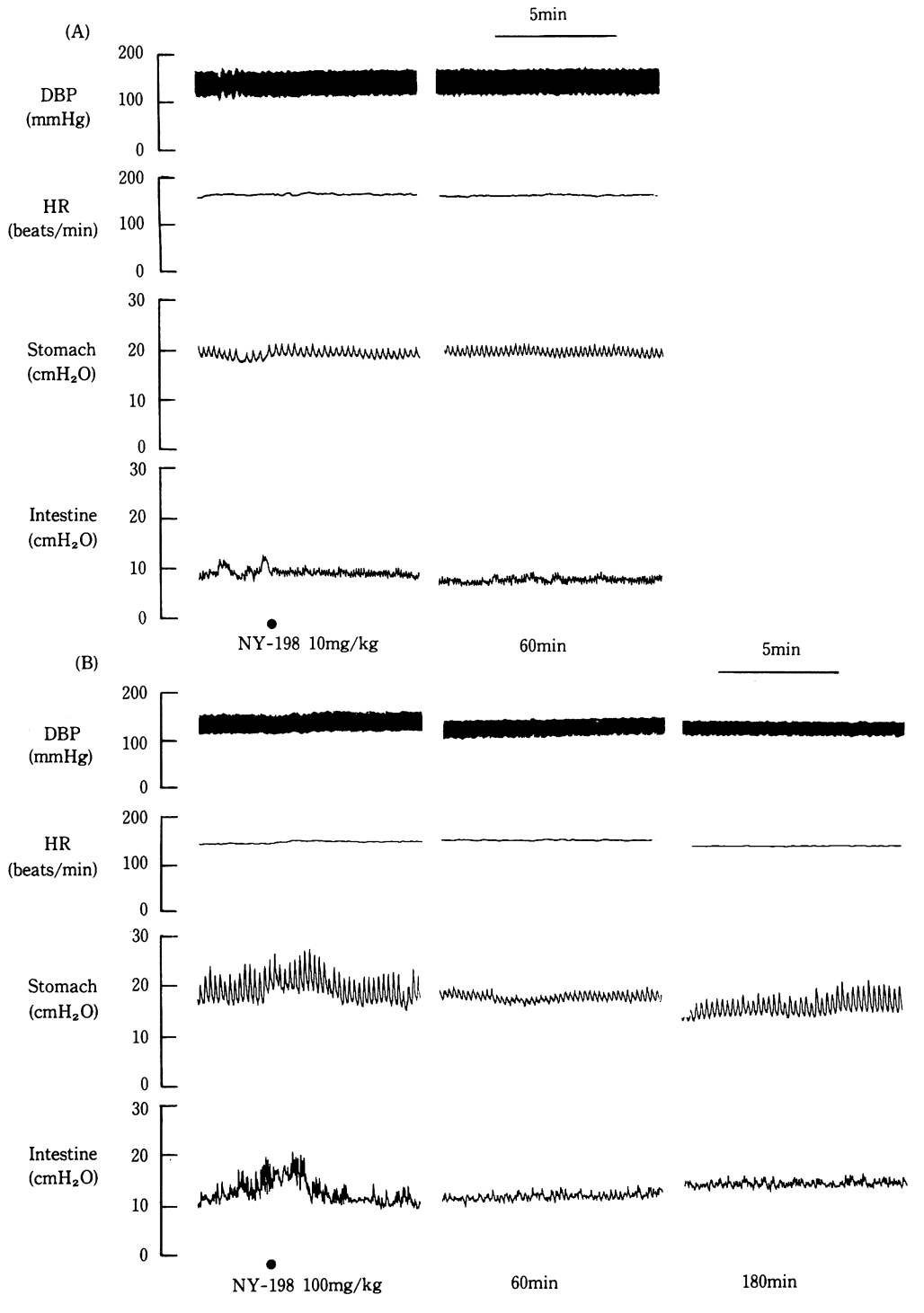

Fig. 3. Typical recordings of gastrointestinal motility, direct blood pressure (DBP) and heart rate (HR) after intraduodenal administration of 10 mg/kg (A) and 100 mg/kg (B) of NY-198 in anesthetized dogs.

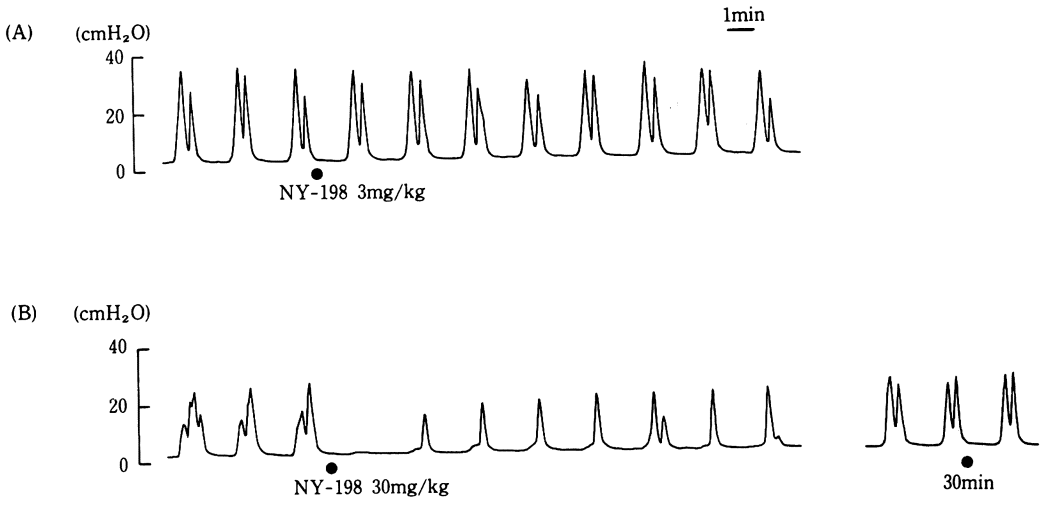

Fig. 4. Typical recordings of gastric contraction induced by vagus nerve stimulation after intravenous administration of 3 mg/kg (A) and 30 mg/kg (B) of NY-198 in anesthetized rats.

Table 2. Effect of NY-198 on gastric emptying in rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Gastric emptying (%)
Control	0	7	72.3±4.8
NY-198	100	7	75.1±7.4
	300	7	57.2±4.3*
	1000	6	51.0±4.6**
Atropine	10	7	49.5±4.5**

Each value represents the mean ± S.E. *and **: Significantly different from control at $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively.

Table 3. Effect of NY-198 on small intestine transit in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of mice	Small intestine transit (%)
Control	0	7	52.4±2.7
NY-198	100	7	45.1±2.0
	300	7	37.3±2.7**
	1000	7	31.3±2.3**
Atropine	10	7	38.8±3.8*

Each value represents the mean ± S.E. *and **: Significantly different from control at $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively.

7) 胃液分泌に対する作用

a) Shay法：NY-198 30および100mg/kgの十二指腸内投与は，ラットの胃液量，酸度および総酸度に対して影響を及ぼさなかったが，300mg/kgでは対照群の胃液量(6.4±0.9ml)，酸度(71.2±4.9mEq/L)および総酸度(94.8±16.2μEq/h)に比べそれぞれ2.1±0.3ml, 39.3±4.4mEq/L, 17.9±4.9μEq/hと有意な抑制が認められた。一方，標準薬物atropine 3 mg/kgの十二指腸内投与では，胃液量および総酸度を有意に抑制(4.4±0.5ml, 55.7±6.8μEq/h)した(Table 4)。

b) Schild's rat法：NY-198 30, 100および300mg/kgの十二指腸内投与はラットの胃の灌流液のpHに影響を与えなかった(Fig. 5)。一方，標準薬物cimetidine 30mg/kgの十二指腸内投与では胃の灌流液のpHを上昇させた。

8) 摘出回腸の自動運動に対する作用

NY-198の3×10^{-4}M以下の濃度では摘出ウサギ回腸の自動運動に対して影響を及ぼさなかった。また，10^{-3}Mの濃度では収縮力が3例中1例で約20%抑制されたが，筋緊張および収縮頻度に対しては影響は認められなかった。

9) 摘出回腸の各種agonistによる収縮に対する作用

NY-198の10^{-3}M以下の濃度では摘出モルモット回腸のacetylcholine (5.5×10^{-7}M)およびhistamine (5.4×10^{-7}M)収縮に対して影響を及ぼさなかった(Fig. 6)。また，3×10^{-5}Mの濃度では，nicotine (2.0×10^{-5}M)収縮に対して影響を及ぼさなかったが，10^{-4}M～10^{-3}Mの濃度範囲で濃度依存的な抑制作用が認められ，IC_{50}値は4.6×10^{-4}Mであった(Fig. 6)。

10) 生体位子宮運動に対する作用

NY-198 3および10mg/kgの静脈内投与は妊娠および非妊娠ラットの子宮運動に対して影響を及ぼさなかったが，30mg/kgではそれぞれ4例中2例(妊娠子宮)，4例中1例(非妊娠子宮)で軽度の抑制が認められた(Fig. 7)。

11) 摘出子宮の自動運動に対する作用

NY-198の10^{-3}M以下の濃度では摘出ラット妊娠および非妊娠子宮の自動運動に対して影響を及ぼさなかった。

12) 摘出輸精管のnoradrenaline収縮に対する作用

NY-198の10^{-3}M以下の濃度では摘出モルモット輸精管のnoradrenaline (3.0×10^{-5}M)収縮に対して影響を及ぼさなかった(Fig. 8)。

13) 摘出大動脈のnoradrenaline収縮に対する作用

NY-198の3×10^{-4}M以下の濃度では，摘出ウサギ大動脈のnoradrenaline (3.0×10^{-6}M)収縮に対して影響を及ぼさなかったが，10^{-3}Mの濃度では19.9±1.3% (n=3)の抑制が認められた(Fig. 8)。

14) 摘出気管に対する作用

NY-198の10^{-5}Mの濃度では，摘出モルモットの気管平滑筋の静止時緊張に対して影響を及ぼさなかったが，3×10^{-5}M～10^{-3}Mの濃度範囲で濃度依存的な抑制がみられ，IC_{50}値は6.2×10^{-4}Mであった(Fig. 9)。また，3×10^{-4}M以下の濃度ではhistamine (10^{-5}M)収縮に対して影響を及ぼさなかったが，10^{-3}Mでは26.9±2.0% (n=4)の抑制が認められた(Fig. 9)。一方，10^{-3}M以下の濃度ではacetylcholine (10^{-5}M)収縮に対して影響はなく(Fig. 9)，さらにisoproterenol弛緩に対しても3×10^{-4}M以下の濃度で影響は認められなかった(Fig. 10)。

15) 坐骨神経—腓腹筋標本に対する作用

NY-198 3, 10および30mg/kgの静脈内投与はラットの坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に対して影響を及ぼさなかった。一方，標準薬物d-tubocurarine 0.05mg/kgの静脈内投与では坐骨神経刺激による腓腹筋収縮を著明に抑制した(Fig. 11)。

16) 局所麻酔作用

a) 表面麻酔：NY-198の0.25, 0.5および1.0%溶液の点眼は，モルモットの瞬目反射に対して影響を及ぼさなかった。一方，標準薬物procaineの1.0%溶液の点眼では瞬目反射を対照群に比べ有意に抑制した(Table 5)。

b) 浸潤麻酔：NY-198の0.25, 0.5および1.0%溶液の皮内投与は，モルモットの背部皮膚攣縮反射に対して影響を及ぼさなかった。一方，標準薬物procaineの1.0%溶液の皮内投与では背部皮膚攣縮反射を対照群に比べ有意に抑制した(Table 5)。

2. その他の薬理作用

1) 血液凝固に対する作用

NY-198の100, 300および1000mg/kg経口投与はプロトロンビン時間に対して影響を及ぼさなかった(Table 6)。

2) 血小板凝集に対する作用

NY-198の10^{-3}M以下の濃度では，arachidonic acidによる血小板凝集に対して影響を及ぼさなかった(Table 7)。また，5×10^{-4}M以下の濃度ではcollagenおよびADPによる血小板凝集に対しても影響は認められなかったが，10^{-3}Mの濃度では14.6～17.0%の抑制が認められた(Table 7)。一方，標準薬物aspirinの10^{-4}Mではarachidonic acidおよびcollagenによる血小板凝集に対して著明な抑制が認められた(Table 7)。

3) 赤血球に対する作用

Table 4. Effect of NY-198 on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drug	Dose (mg/kg)	No. of rats	Volume (ml)	Acidity (mEq/L)	Acid output (μEq/h)
Control	0	7	6.4±0.9	71.2±4.9	94.8±16.2
NY-198	30	7	6.7±0.9	70.2±3.4	96.6±17.8
	100	7	5.5±0.8	60.0±5.9	70.1±14.6
	300	7	2.1±0.3**	39.3±4.4**	17.9± 4.9**
Atropine	3	7	4.4±0.5*	64.6±5.4	55.7± 6.8*

Each drug was given intraduodenally. Each value represents the mean ± S.E. * and **: Significantly different from control at $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively.

Table 5. Local anesthetic effect of NY-198 in guinea-pigs

Drug	Dose (%)	Corneal reflex	Skin twitch reflex
Control	0	14.2±0.7	26.7±1.6
NY-198	0.25	14.0±1.4	26.9±2.1
	0.50	15.4±0.8	28.0±2.0
	1.0	15.4±1.0	25.6±3.8
Procaine	1.0	3.7±1.5**	2.6±2.1**

Each value represents the mean ± S.E. (n=5−7). **: Significantly different from control at $p<0.01$.

Table 6. Effect of NY-198 on blood coagulation in rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	prothrombin time (sec)
Control	0	6	13.5±0.7
NY-198	100	6	13.2±0.2
	300	6	13.2±0.2
	1000	7	13.1±0.2

Each value represents the mean ± S.E.

NY-198 0.01, 0.05, 0.1および0.25%溶液は溶血作用を示さなかった (Table 8)。

4) 腎機能に対する作用

a) 尿排泄：NY-198 100, 300および1000mg/kgの経口投与は，ラットの尿量，pH，Na^+およびCl^-の尿中排泄量に対して影響を及ぼさなかったが，K^+の尿中排泄量に対しては300mg/kgのみに対照群に比べ有意な排泄量の増加が認められた。一方，標準薬物 theophylline 50mg/kgの経口投与ではNa^+およびCl^-の尿中排泄量を有意に増加させ，さらに pH を有意に上昇させた(Table 9)。

b) PSP 排泄：NY-198 100, 300mg/kgの経口投与はラットの PSP 排泄に対して影響を及ぼさなかったが，1000mg/kgでは投与60分後の排泄率を対照群(36.3±2.2%) に比べ，28.7±2.6%と有意に抑制した (Table 10)。

8) 胆汁分泌に対する作用

NY-198 30, 100および300mg/kgの十二指腸内投与

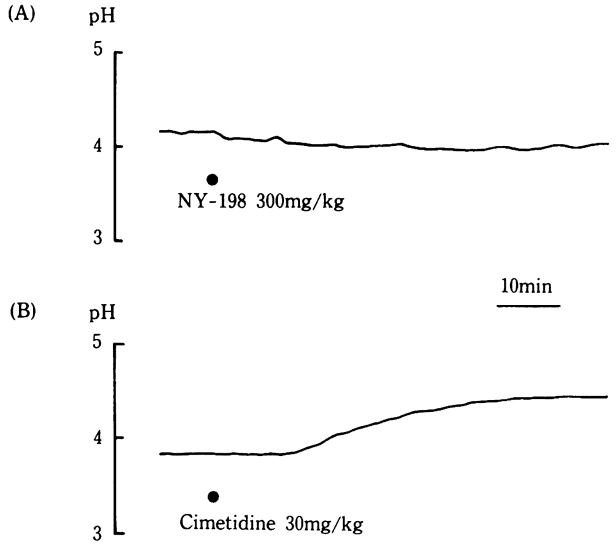

Fig. 5. Typical recordings of pH of stomach perfusate after intraduodenal administration of 300 mg/kg of NY-198 (A) and 30 mg/kg of cimetidine (B) in anesthetized rats.

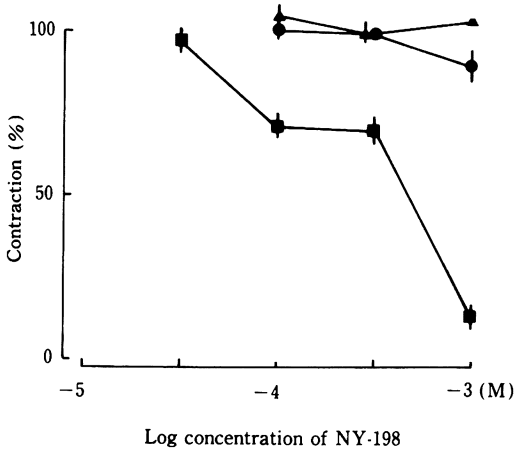

Fig. 6. Effect of NY-198 on acetylcholine-, histamine- and nicotine-induced contraction in isolated guinea-pig ileum. Each point and vertical bar represent the mean ± S. E. (n=3−5). ● : 5.5×10^{-7} M acetylcholine, ▲ : 5.4×10^{-7} M histamine, ■ : 2.0×10^{-5} M nicotine.

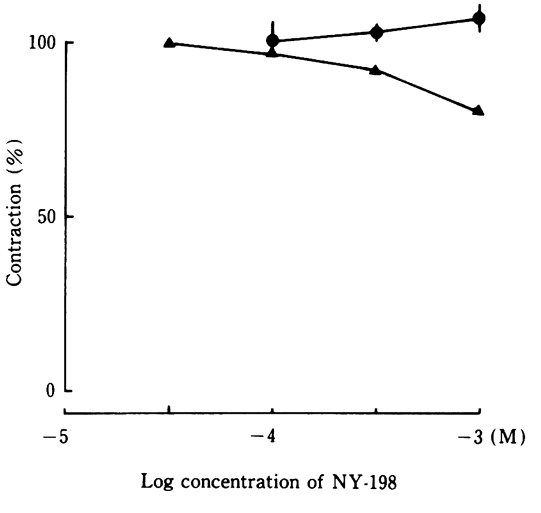

Fig. 8. Effect of NY-198 on noradrenaline-induced contraction in isolated guinea-pig vas deferens and rabbit aorta. Each point and vertical bar represent the mean ± S. E. (n=3−5). ● : Guinea-pig vas deferens (3×10^{-5} M noradrenaline), ▲ : Rabbit aorta (3×10^{-6} M noradrenaline).

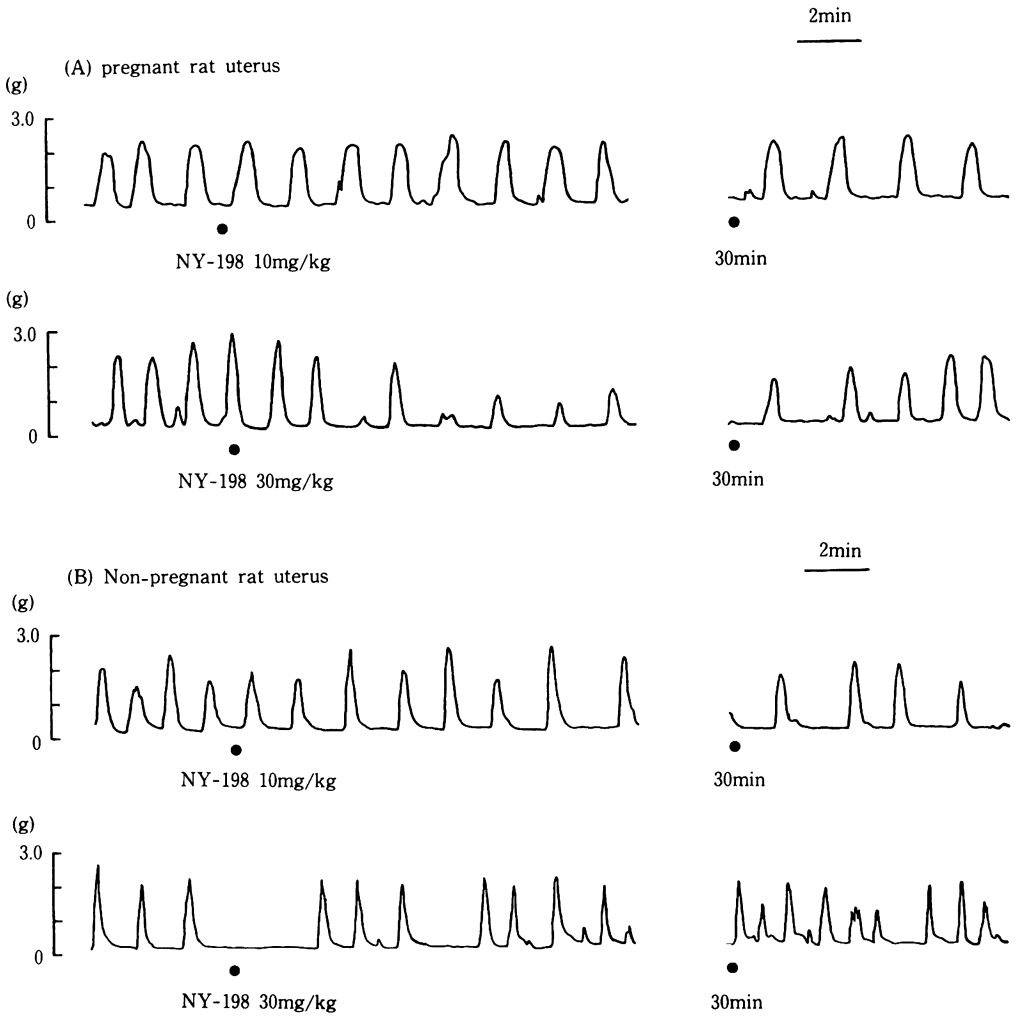

Fig. 7. Typical recordings of spontaneous motility of pregnant (A) and non-pregnant (B) uterus after intravenous administration of 10 and 30 mg/kg of NY-198 in anesthetized rats.

は，ラットの胆汁分泌量に対して影響を及ぼさなかった。一方，標準薬物 dehydrocholic acid 100mg/kgの十二指腸内投与では投与1時間後の胆汁分泌量を対照群に比べ有意に増加させた (Fig. 12)。

Ⅳ 総括および考察

NY-198の自律神経系，末梢神経系およびその他の薬理作用を検討した。自律神経系ならびに末梢神経系における NY-198の主な薬理作用として，10mg/kg以上の静脈内投与によりネコの瞬膜収縮が抑制され，節後線維刺激よりも節前線維刺激による収縮抑制の方がやや強かった。また，摘出モルモット回腸の nicotine 収縮に対して 10^{-4}M 以上では濃度依存的な抑制が認められたことから，NY-198は高用量では抗 nicotine 作用にもとづく交感神経節遮断作用を有する可能性が考えられる。一方，ラットの迷走神経刺激による胃運動に対して10mg/kg以上の静脈内投与，イヌの胃腸管運動に対しては100mg/kgの十二指腸内投与で抑制が認められた。また，300mg/kg以上の経口投与でラットの胃内容物排出能ならびにマウスの腸管輸送能が抑制され，300mg/kgの十二指腸内投与で shay 法による胃酸分泌が抑制された。しかし，本剤はラットの瞳孔径に対しては1000mg/kgの経口投与まで作用はなく，shay 法においては atropine と異なり酸度も抑制し，また摘出モルモット回腸の acetylcholine 収

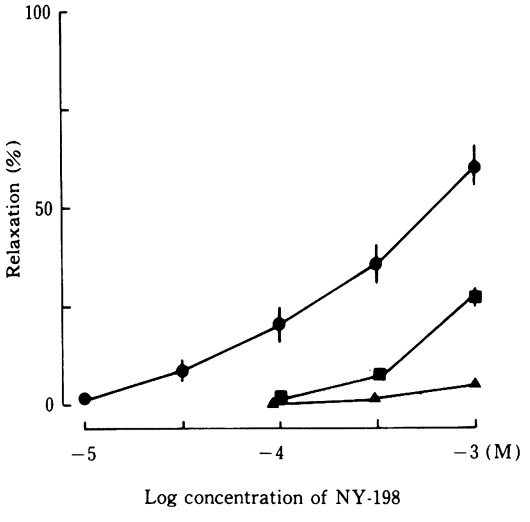

Fig. 9. Effect of NY-198 on resting tension and acetylcholine- and histamine-induced contraction in isolated guinea-pig tracheal strips. Each point and vertical bar represent the mean ± S. E. (n=4−6). ●: Resting tension, ▲: 10^{-5} M acetylcholine, ■: 10^{-5} M histamine. Vertical line is expressed as 10^{-6} M isoproterenol-induced relaxation=100%.

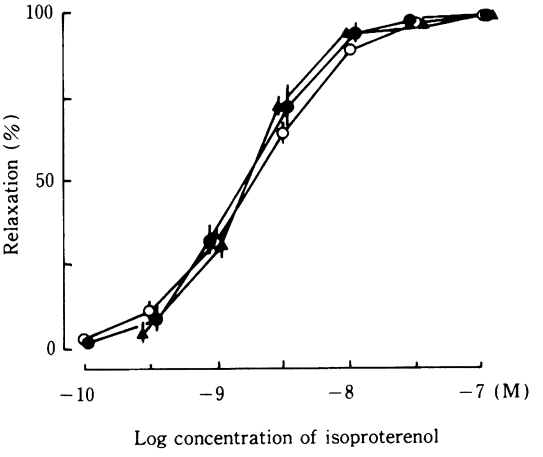

Fig. 10. Effect of NY-198 on isoproterenol-induced relaxation in isolated guinea-pig tracheal strips. Each point and vertical bar represent the mean ± S.E. (n=3−4). ○: Control, ●: 10^{-4} M NY-198, ▲: 3×10^{-4} M NY-198. Vertical line is expressed as 10^{-7} M isoproterenol-induced relaxation =100%.

Table 7. Effect of NY-198 on platelet aggregation induced by arachidonic acid, collagen and ADP in plasma of rabbits

Drug	Concentration (M)	Inhibition (%)		
		Arachidonic acid	Collagen	ADP
NY-198	1×10^{-4}	1.2± 1.2	4.0± 2.2	2.1±2.1
	5×10^{-4}	2.8± 1.8	9.1± 6.4	5.2±2.7
	1×10^{-3}	5.4± 3.1	17.0±11.1	14.6±0.6
Aspirin	3×10^{-6}	0	0	
	1×10^{-5}	1.4± 2.1	0	
	3×10^{-5}	37.4±11.0	11.2± 3.8	
	1×10^{-4}	100	74.4±13.2	

Each value represents the mean ± S. E. (n=2−4).

縮に対しては10^{-3}Mまで影響を及ぼさなかった。さらにschild's rat法による基礎胃酸分泌に対しては300mg/kgの十二指腸内投与まで，摘出モルモット回腸のhistamine収縮には10^{-3}Mまで影響が認められなかったことから抗acetylcholineおよび抗histamine作用を有しているとは考え難い。摘出ウサギ回腸自動運動に対しては3×10^{-4}Mまで直接作用はみられず，ラット胃攣縮の抑制も一過性であることを考えると，*in vivo* でみられた消化器系への影響は抗nicotine作用にもとづく副交感神経節遮断作用あるいはわれわれがすでに報告した[1]ように，中枢神経系，循環器系への間接的な作用である可能性が考えられる。NY-198はラットの生体位ならびに摘出子宮自動運動に対して著明な影響を及ぼさなかった。また，摘出ウサギ大動脈および摘出モルモット輸

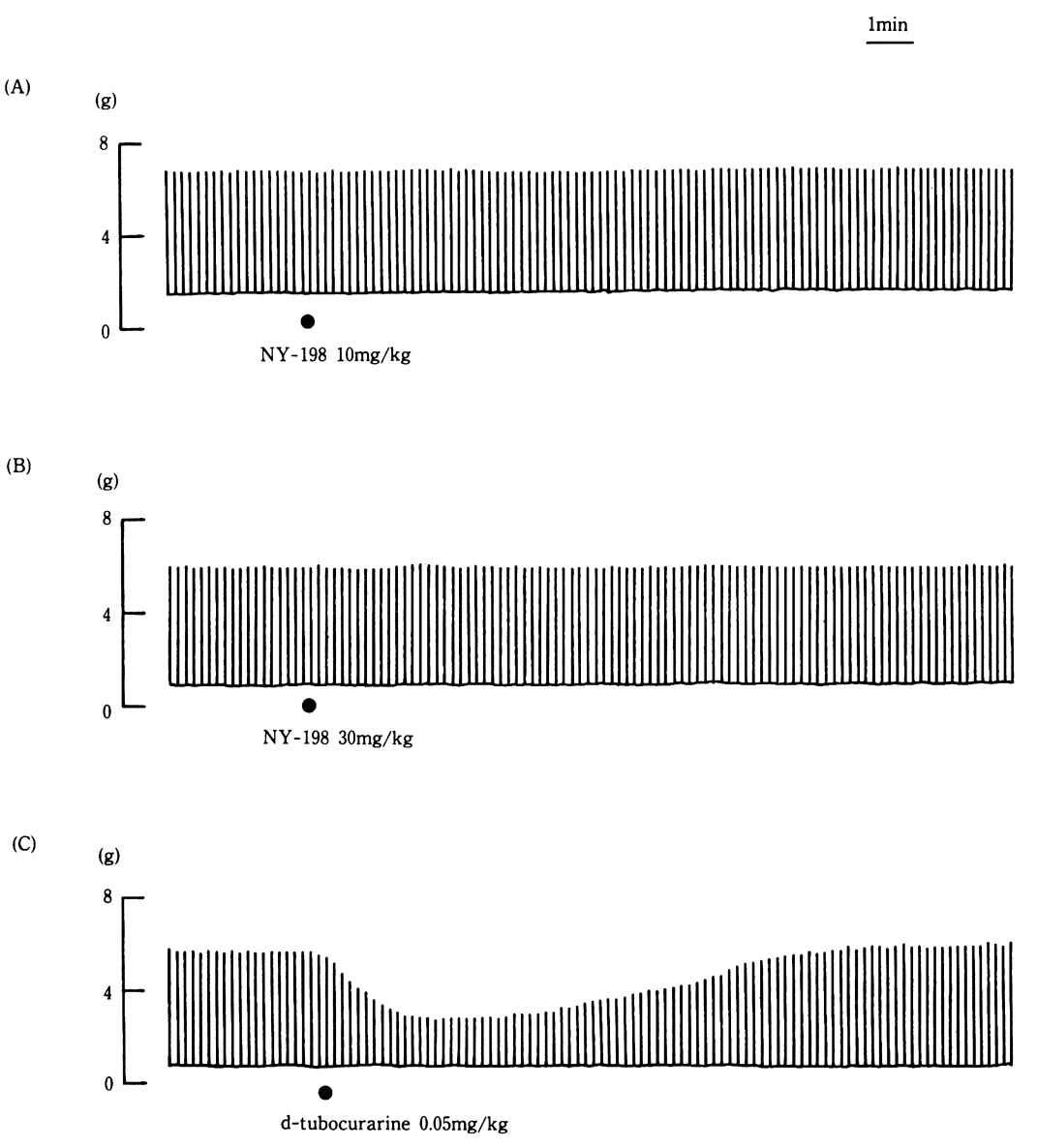

Fig. 11. Typical recordings of twitch response of gastrocnemius muscle of the rat induced by sciatic nerve stimulation after intravenous administration of 10 (A) and 30 (B) mg/kg of NY-198 and 0.05 mg/kg of d-tubocurarine (C).

精管の noradrenaline 収縮に対してもほとんど影響はみられず，摘出モルモット気管の isoproterenol 弛緩に対しても影響は認められないことから α-および β2-受容体に対する作用はないものと思われる。小島ら[4]は本剤と類似した化学構造を有する ofloxacin (OFLX) で摘出モルモット気管の収縮作用を観察しているが，本剤では 3×10^{-5}M 以上でむしろ弛緩が生じた。本剤のこの機序については不明であるが，acetylcholine 収縮には影響はなく，histamine 収縮にも 10^{-3}M の極めて高用量で抑制がみられただけであることから抗 acetylcholine および抗 histamine 作用にもとづくものではないと考えられ，先に述べた結果と一致した。NY-198 はラットの坐骨神経—腓腹筋標本に対して30mg/kgの静脈内投与まで影響を与えず，モルモットにおいて局所麻

Table 8. Hemolytic activity of NY-198 in rabbit

Drug	Dose (%)	Hemolytic activity (%)
Control	0	0
NY-198	0.01	0
	0.05	0.8
	0.10	1.3
	0.25	3.2

Hemolytic activity was determined as 0.01% saponin-induced hemolytic reaction=100%.
Each value represents the mean of 2 experiments.

Table 9. Effect of NY-198 on urinary volume, pH and electrolyte excretion in rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Volume (ml/5h)	pH	Electrolyte excretion (μEq/5h)		
					Na^+	K^+	Cl^-
Control	0	6	5.3±0.5	6.9±0.2	325±71	107±12	340±59
NY-198	100	7	3.8±0.7	6.7±0.3	273±66	186±41	294±89
	300	7	4.4±0.6	6.9±0.2	333±59	204±39*	297±55
	1000	7	4.2±0.6	6.8±0.2	400±81	170±36	318±83
Theophylline	50	7	6.4±0.6	7.5±0.2*	744±90**	126±25	600±90*

Each value represents the mean ± S.E. * and **: Significantly different from control at $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively.

Table 10. Effect of NY-198 on PSP excretion in rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	Excretion (%) 15 min	Excretion (%) 60 min
Control	0	16	11.9±1.3	36.3±2.2
NY-198	100	17	10.6±1.1	35.0±1.4
	300	16	12.6±1.2	36.7±1.5
	1000	16	9.6±1.6	28.7±2.6*

Each value represents the mean ± S.E. *: Significantly different from control at $p<0.05$.

酔作用を示さなかったので，体性神経系および骨格筋への影響はないものと思われる。

そのほか，NY-198は血液凝固ならびに血小板凝集に対してほとんど影響はみられず，溶血作用もなく，また胆汁分泌にも300mg/kgの十二指腸内投与まで影響を与えなかった。腎機能に対しても300mg/kgの経口投与まで著明な影響はみられず，1000mg/kgの経口投与でPSP排泄率が抑制されたにすぎなかった。

以上のように，NY-198は自律神経系，末梢神経系およびその他に対して種々の薬理作用を示したが，その発現には高用量を必要とした。したがって，すでに報告されている中枢神経系，呼吸・循環器系で得られた結果[1]と

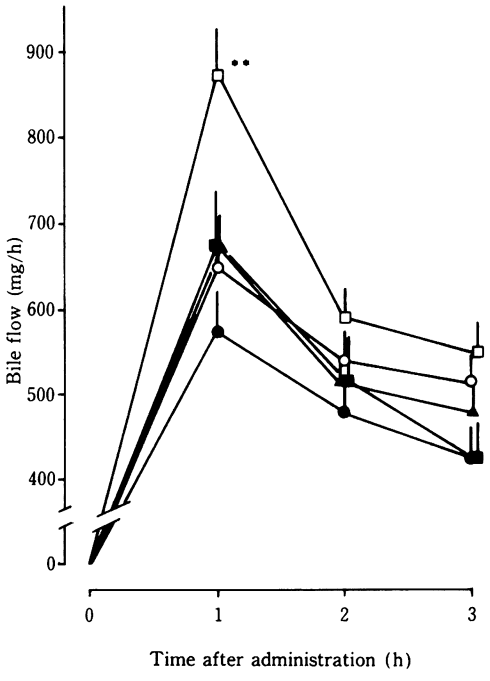

Fig. 12. Effect of NY-198 on bile secretion in anesthetized rats. Each drug was given intraduodenally. Each point and vertical bar represent the mean ± S.E. **: Significantly different from control at $p<0.01$. ○: Control (n=7), ●: NY-198 30 mg/kg (n=7), ▲: NY-198 100 mg/kg (n=7), ■: NY-198 300 mg/kg (n=7), □: Dehydrocholic acid 100 mg/kg (n=7).

併せ考えると，本剤は臨床上安全性の高い優れた薬剤であると考えられる。

本試験は昭和59年10月から昭和63年1月の期間に実施した。

謝　辞

本研究を行なうにあたり，御協力を頂いた当研究所田中和男，山内利栄，水谷藤恵，田中勢津子，上山和子，鈴木とも子の諸氏に深謝致します。

文　献

1) 森川宏二，橋本繁輝，岩永裕氏，山内利栄，山崎光雄：NY-198の一般薬理作用（1）　中枢神経系および呼吸・循環器系に対する作用。Chemotherapy 36 (S-2)：265～283, 1988
2) H. Shay; S. A. Komarov, S. S. Fels, D. Meranze, M. Gruenstein & H. Siplet: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 5 : 43-61, 1945
3) M. N. Ghosh & H. O. Schild: Continuous recording of acid gastric secretion in the rat. Br. J. Pharmacol. 13 : 54-61, 1957
4) 小島　浩，広橋正章，桜井武男，笠井義男，明石　章：DL-8280の一般薬理作用。Chemotherapy 32 (S-1)：1148-1161, 1984

GENERAL PHARMACOLOGY OF NY-198
II. EFFECTS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM, PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AND OTHERS

KOHJI MORIKAWA, SHIGEKI HASHIMOTO, YUJI IWANAGA,
EIICHI MAKINO and MITSUO YAMAZAKI
Central Research Laboratory, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Fukui

We studied pharmacological effects of NY-198 on the autonomic nervous system, peripheral nervous system and others using several species of animals.

1. NY-198 at doses above 10 mg/kg i.v. suppressed pre- and post-ganglionic nerve stimulation-induced contraction of nictitating membranes in anesthetized cats. The suppression of the former was slightly greater than of the latter. In isolated guinea-pig ileum, it showed dose-dependent inhibition of nicotine-induced contraction in a concentration range of 10^{-4}-10^{-3}M.

2. NY-198 suppressed gastrointestinal motility in anesthetized dogs at a dose of 100 mg/kg, intraduodenally administered (i.d.) and gastric contraction in rats at doses above 10 mg/kg i.v.. It also suppressed gastric emptying in rats and small intestine transit in mice at doses above 300 mg/kg p.o.. It suppressed gastric secretion in rats at doses above 300 mg/kg i.d.. The drug had no influence, however, on pupillary size or basal gastric secretion in rats. It had little influence on spontaneous motility in isolated rabbit ileum and no influence on acetylcholine- and histamine-induced contraction in isolated guinea-pig ileum.

3. NY-198 showed no remarkable influence on the spontaneous motility of pregnant and non-pregnant rat uterus *in situ*, and had no influence on it *in vitro*. It also had little influence on noradrenaline-induced contraction in isolated guinea-pig vas deferens and rabbit aorta. It reduced resting tension dose-dependently in isolated guinea-pig trachea in a concentration range of 3×10^{-5}-10^{-3}M and produced slight inhibition of histamine-induced contraction at a concentration of 10^{-3}M. However, in this preparation, it showed no influence on acetylcholine-induced contraction or on isoproterenol-induced relaxation.

4. NY-198 had no influence on twitch response of the gastrocnemius muscle induced by sciatic nerve stimulation in rats and showed no local anesthetic effect in guinea-pigs.

5. NY-198 had no influence on blood coagulation in rats or hemolytic activity in rabbit and had little effect on platelet aggregation in rabbits. It suppressed the PSP excretion rate in rats at a dose of 1000 mg/kg p.o., but had no influence on urine volume, electrolyte excretion or bile secretion.