

## 新規マクロライド系抗生物質 TE-031の一般薬理作用

妹尾直樹・成田 聡・垣内美佐子・若松朋子  
株式会社野村生物科学研究所

TE-031の一般薬理作用を調べ、以下の結果を得た。

TE-031の中樞神経系に対する作用としては、マウスへの経口投与時に、300 mg/kg以上の用量で自発運動の抑制が、1,000 mg/kgで鎮痛作用が、またラットへの経口投与時に、300 mg/kg以上の用量で体温下降作用が、10 mg/kg以上の用量で解熱作用が観察されただけであった。

TE-031は、1 mg/kg以上の用量の静脈内投与により、ウサギの生体位胃腸管運動を促進させたが、ラットの生体位子宮運動には30 mg/kgの静脈内投与でも影響を与えなかった。摘出平滑筋では、TE-031  $10^{-4}$  g/mlは、ラット子宮のoxytocin収縮、モルモット気管のhistamine収縮、モルモット回腸のhistamineおよびBa<sup>2+</sup>収縮、ウサギ大動脈のK<sup>+</sup>およびnoradrenaline収縮を軽度抑制した。

TE-031 10~30 mg/kgの静脈内投与は、麻酔下のイヌにおいて、呼吸数増加、一過性の軽度な血圧下降ならびに心収縮力の減少および持続的な心拍数増加を惹起した。TE-031 10 mg/個体を動脈内投与すると、麻酔ネコの大腿動脈血流量は僅かに減少した。ウサギ摘出心臓に対しては、TE-031  $10^{-2}$  g/mlは心収縮力を軽度抑制した。

TE-031の十二指腸内投与は、ラットに対し、30 mg/kgから胆汁分泌促進作用、100 mg/kgから胃液分泌抑制作用、300 mg/kgから抗潰瘍作用を示した。ラットの経口投与では、100 mg/kgから尿量増加作用、300 mg/kgから唾液分泌抑制作用、1,000 mg/kgでプロトンポンプ時間の延長が認められた。

以上より、TE-031は特異な一般薬理作用を示さず、安全性の高い薬物であることが示唆された。

TE-031は、エリスロマイシン A(以下エリスロマイシン)から合成された新規マクロライド系抗生物質である。その構造はエリスロマイシンの6位の側鎖-OH基を-OCH<sub>3</sub>で置換したものであり、化学名は(-)-(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dioneである。

TE-031は、従来のマクロライド系抗生物質と同様な抗菌スペクトルを有するとともに、この系の抗生物質の中で最も強力とされているエリスロマイシンと同等あるいはそれ以上の抗菌力を有している<sup>1)</sup>。また、TE-031はエリスロマイシンと異なり酸に対し極めて安定であり<sup>2)</sup>、更に組織移行性<sup>3)</sup>および尿中排泄率<sup>3)</sup>にすぐれた性質を有する薬物である。今回、TE-031の安全性評価の一環として一般薬理作用について検討したので報告する。

## I. 実験材料および実験方法

### 1. 実験材料

#### 1) 動物

ICR マウス(雄, 体重19~32 g), Wistar ラット(雄, 体重118~172 g, 但し脊髄反射および伝達麻酔試験については275~343 g, 雌, 体重159~279 g), Hartley モルモット(雄, 体重280~410 g), New Zealand White ウサギ(雄, 体重2.3~3.3 kg), 雑ネコ(雌雄, 体重2.2~3.8 kg)およびBeagle イヌ(雌, 体重6.9~12.3 kg)を実験に用いた。

#### 2) 被験物質

被験物質としてTE-031(ロット番号, 840709, 純度98%)を大正製薬株式会社より提供を受け、試験に用いた。経口投与、十二指腸内投与および点眼投与試験では、所定量のTE-031を5%アラビアゴム水溶液に用時懸濁した。静脈内投与、動脈内投与および皮下投与試験の場合は、TE-031を用時に0.1 N HClで溶解した後に、溶液のpHを0.1 N NaOHを用いて5.5~7.0に調整した。また、*in vitro*試験の場合も、上記と同様にTE-031溶液を調製したが、pHは6.9~7.1であった。

経口投与および十二指腸内投与試験の場合、通常投与前日より約18時間動物を絶食させ、試験に用いた。投与量は、経口投与および十二指腸内投与では10 ml/kg, 動脈内投与では0.5 ml/shot, また静脈内投与の場合、イヌで1~1.5 ml/kg, ネコで1 ml/kg, ウサギおよびラッ

トで0.5 ml/kgであった。

### 3) 薬物

acetylcholine chloride(東京化成),  $\alpha$ -chloralose(東京化成), arabic gum(宮澤薬品), carbamyl choline chloride(Sigma), gallamine triethiodide(Sigma), hexobarbital(帝国化学産業), histamine dihydrochloride(和光純薬), isoproterenol hydrochloride(Sigma), noradrenaline bitartrate(和光純薬), oxotremorine(Aldrich), oxytocin(Sigma), picrotoxin(和光純薬), serotonin creatinine sulfate(和光純薬), strychnine nitrate(和光純薬), urethane(和光純薬)。

### 4) 栄養液

栄養液には, Krebs 液, Tyrode 液および Locke 液を用いた。Krebs 液および Tyrode 液は95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 混合ガスを通じ, また Locke 液にはO<sub>2</sub> ガスを通じて平衡化させ実験に使用した。栄養液の組成(mM)は以下の通りである。

Krebs 液: NaCl; 118.05, KCl; 4.69, CaCl<sub>2</sub>; 2.52, MgCl<sub>2</sub>; 1.1, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1.16, NaHCO<sub>3</sub>; 25.0, glucose; 5.55

Tyrode 液: NaCl; 136.9, KCl; 2.68, CaCl<sub>2</sub>; 1.80, MgCl<sub>2</sub>; 1.16, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 0.41, NaHCO<sub>3</sub>; 11.9, glucose; 5.55

Locke 液: NaCl; 154.0, KCl; 5.63, CaCl<sub>2</sub>; 2.16, NaHCO<sub>3</sub>; 2.38, glucose; 5.55

## 2. 試験方法

### 1) 中枢神経系に対する作用

#### i) 一般症状

マウス(雄)を1群6匹として用いた。TE-031を経口投与し, 15, 30分, 1, 2, 4, 6および24時間後にIrwin法に従って一般症状を観察した。

#### ii) 自発運動量に対する作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し, マウスを1匹ずつプラスチックケージに入れた。防音室内に設置した自発運動量測定装置(Columbus, Automex)にケージを乗せ, 投与6時間後まで運動量を測定した。

#### iii) 筋弛緩作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し, 30分, 1, 2, 4および6時間後に懸垂試験を行った。すなわち, 水平に張った針金にマウスの前肢をかけさせ, 更に後肢を針金にかけけるまでの時間を測定した。この時間が, 5秒より長い場合に筋弛緩作用陽性とした。

#### iv) 鎮痛作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口

投与し, その1時間後に0.6%酢酸水溶液(0.1 ml/10 g)を腹腔内投与した。酢酸投与直後から20分間に発現するwrithingの回数を計測した。

#### v) 睡眠増強作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し, その1時間後にhexobarbital Na(90 mg/kg)を腹腔内投与した。次いで, 正向反射が消失してから再度出現するまでの時間を測定した。

#### vi) 抗痙攣作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。

##### a) 最大電撃痙攣

TE-031を経口投与し, 1時間後に電撃痙攣刺激装置(Ugo Basile, ECT Unit 7801)を用い, 耳介電極を介して電撃(50 mA · 1 msec · 100 Hz)を1秒間加えて, 強直性伸展痙攣発現の有無を観察した。

##### b) strychnine 痙攣

TE-031を経口投与し, 1時間後にstrychnine(1.2 mg/kg)を皮下投与して, 痙攣によりマウスが死亡するまでの時間を測定した。

##### c) picrotoxin 痙攣

TE-031を経口投与し, 1時間後にpicrotoxin(15 mg/kg)を皮下投与し, 痙攣によりマウスが死亡するまでの時間を測定した。

#### vii) 体温に対する作用

##### a) 正常体温

ラット(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し, 1時間ごとに投与6時間後まで, 直腸体温をデジタル体温計(成和 ME 研究所)により測定した。

##### b) 解熱

ラット(雄)を1群10匹として用いた。15% yeast-生理食塩液(1 ml/100 g)を皮下投与し, その約16時間後にTE-031を経口投与した。1時間ごとに投与6時間後まで, 直腸体温を測定した。

#### viii) 角膜反射および耳介反射に対する作用

マウス(雄)を1群6匹として用いた。TE-031を経口投与し, 1時間ごとに投与6時間後まで, 刺激毛で角膜および外耳道を刺激して, 角膜反射および耳介反射の有無を観察した。

#### ix) 脊髄反射に対する作用

ラット(雄)を1群5匹として用いた。ラットを $\alpha$ -chloralose(25 mg/kg)およびurethane(800 mg/kg)の腹腔内投与により麻酔し, 脊髄を露出した。第4腰椎以下の後根および前根をすべて切断した後に, 一側の第5腰椎後根および同側同髄節の前根に双極銀線電極を装着した。電気刺激装置(日本光電, SEN-1101)を用い, アイソレーター(同, SS-102 J)を介して矩形波電流(0.1 Hz,

0.03 msec, supramaximal voltage)を後根に加え、前根に生じた反射電位をNeuropack(同, MEB-3102)で増幅し、Averager(同, DAT-3102)で6回加算平均し、X-Yレコーダー(理化電機, NP-0361)で記録した。動物の体温が36~37℃になる様に加温して(Bioscience, CFP 8185)実験を行った。TE-031を大腿静脈より注入し、その作用を60分間観察した。

#### x) 抗振戦作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031懸濁液を経口投与し、その1時間後にoxotremorine(0.4 mg/kg)を腹腔内投与した。

oxotremorine投与15および30分後に、下記の基準に従い、振戦の程度を判定した。判定基準は、全身性の振戦3点、部分的な振戦2点、軽微で疑わしい振戦1点、正常0点とした。

#### xi) 脳波に対する作用

ウサギ(雄)5羽を用いた。エーテル麻醉下に気管カニューレを挿入し、人工呼吸(シナノ製作所, SN-480-5)下で、gallamine(10 mg/rabbit)により不動化し実験を行った。ウサギを東大型脳定位固定装置(高橋商店)に固定し、Sawyer<sup>®</sup>の脳図譜を参考にして同芯電極を扁桃核および海馬に刺入した。また、ステンレス製の単極性ネジ電極を運動野、感覚野および視覚野の硬膜上に埋込み、不感電極は前頭骨上に置いた。各電極を脳波計(日本光電, EEG-5214)に接続し、自発脳波を記録した。麻醉の影響が消失し、脳波が安定した後に、TE-031を耳介静脈より注入し、その作用を観察した。

### 2) 自律神経系, 生体位臓器に対する作用

#### i) 瞬膜収縮に対する作用

ネコ3匹を雌雄の区別なく用いた。動物を $\alpha$ -chloralose(45 mg/kg 腹腔内投与)およびurethane(400 mg/kg 腹腔内投与, 200 mg/kg 皮下投与)麻醉下で背位に固定した。気管カニューレを挿入し、次いで血圧測定用カニューレを大腿動脈に挿入固定した。交感神経節前線維を、アイソレーター(日本光電, SS-102J)および電気刺激装置(同, SEN-7103)を用いて5分間隔で刺激(10 Hz, 1 msec, supramaximal voltage, 5秒間)し、生じた瞬膜の収縮反応を、FDピックアップ(同, TB 611 T)を介してポリグラフ(同, RM-6000)により記録した。同時に呼吸運動は呼吸ピックアップ(同, TR-612 T)を介し、また血圧は血圧トランスジューサー(Statham, P-231 D)を介しポリグラフ(日本光電, RM-6000)に記録した。TE-031を静脈内に注入し、瞬膜収縮への影響を観察した。

#### ii) 生体位胃運動に対する作用

ウサギ(雄)を1群4羽として用いた。pentobarbital Na(20 mg/kg 静脈内投与および25 mg/kg 皮下投与)麻

醉下に動物を背位に固定した。開腹して胃内にバルーンを挿入し、これを幽門部に固定した。バルーンに温水を注入した後、貯水槽に接続して、胃の運動による貯水槽の水量の増減をFDピックアップ(日本光電, TB-611 T)を介し、ポリグラフ(同, RM-6000)に記録した。TE-031を耳介静脈に注入し、胃運動への影響を観察した。

#### iii) 生体位腸管運動に対する作用

ウサギ(雄)を1群4~7羽として用いた。pentobarbital Na(20 mg/kg 静脈内投与および25 mg/kg 皮下投与)麻醉下に、動物を背位に固定して開腹し、バルーンを回腸に挿入した。バルーン的一端を圧トランスジューサー(日本光電, MPU-0.5 A)に接続し、収縮運動を内圧の変化としてポリグラフ(同, RM-6000)に記録した。TE-031を耳介静脈に注入し、回腸の運動に与える影響を検討した。

#### iv) 生体位子宮運動に対する作用

性周期の発情間期あるいは妊娠17~19日のラットを1群3匹として用いた。pentobarbital Na(20 mg/kg 腹腔内投与)麻醉下に、ラットを背位に固定して開腹した。発情間期の子宮の場合、オープンエンドカニューレを、また妊娠子宮の場合はバルーンを挿入固定した。オープンエンドカニューレおよびバルーン的一端を圧トランスジューサー(日本光電, MPU 0.5 A)に接続して、収縮運動を内圧の変化としてポリグラフ(同, RM-5)により記録した。TE-031を大腿静脈に注入し、収縮運動への影響を検討した。

#### v) 瞳孔径に対する作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し、6時間後まで瞳孔径を実体顕微鏡下で測定した。

#### vi) 消化管輸送能に対する作用

マウス(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し、更に1時間後に10%炭末懸濁液0.2 mlを経口投与した。その30分後にマウスを屠殺し、直ちに胃腸管を全摘出した後に、胃幽門部から炭末の最先端までの距離および全小腸の長さを測定して、炭末の輸送率を求めた。

#### vii) 胃液分泌に対する作用

ラット(雄)を1群8匹として用いた。ラットをエーテル麻醉下で背位に固定して開腹し、胃幽門部を結紮した。次に、TE-031を十二指腸内に投与し、腹壁と皮膚を縫合した。4時間後に再度エーテル麻醉下で胃を摘出し、貯留した胃液の量および酸度を測定し、総酸度を求めた。

#### viii) 唾液分泌に対する作用

ラット(雄)を1群6匹として用いた。ラットにTE-031を経口投与し、40分後にurethane(800 mg/kg)を腹腔内投与して麻醉した。動物を背位に固定し、気管カニ

ューレを挿入し、次いで食道を結紮した。経口投与の1時間後に carbachol(0.5 mg/kg)を腹腔内に投与し、1分当りの唾液分泌量を1時間後まで綿球法により測定した。

### 3) 呼吸, 循環器系に対する作用

#### i) 呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図および血流量に対する作用

イヌ(雌)5匹を用い、各用量について3~5例実験を行った。イヌを $\alpha$ -chloralose(70 mg/kg 静脈内投与)および urethane(200 mg/kg 静脈内投与, 400 mg/kg 皮下投与)の併用麻酔下で背位に固定した。気管, 一側の大腿動脈および前腕橈側皮静脈にカニューレを挿入固定した。気管カニューレに装着した呼吸ピックアップ(日本光電, TR-612 T)を介して呼吸運動を、動脈カニューレに接続した圧トランスジューサー(Statham, P-231 D)を介して血圧を、他側の大腿動脈に装着したプローブ(日本光電, FR-020 T)を介して電磁血流計(同, MF-27)により血流量を、第II誘導により心電図を、また心電図のR波をトリガーにして tachometer(同, AT-601 G)により心拍数を、それぞれポリグラフ(同, RM-6000)に同時記録した。TE-031を静脈内に投与して、上記のパラメーターに与える影響を観察した。

#### ii) 末梢動脈血流量に対する作用

ネコ3匹を雌雄の区別なく用いた。ネコを $\alpha$ -chloralose(45 mg/kg 腹腔内投与)および urethane(400 mg/kg 腹腔内投与, 200 mg/kg 皮下投与)麻酔下で背位に固定し、気管, 一側の大腿動脈および他側の大腿動脈筋枝にそれぞれカニューレを挿入固定した。前項と同様の方法で、呼吸運動, 血圧, 血流量, 心電図および心拍数をポリグラフ(日本光電, RM-6000)により記録した。TE-031を大腿動脈筋枝に注入(0.5 ml/cat)し、上記のパラメーターに与える影響を観察した。

#### iii) 生体位心臓に対する作用

イヌ(雌)4匹を用い、各用量について3または4例実験を行った。イヌを $\alpha$ -chloralose(90 mg/kg 静脈内投与)および urethane(200 mg/kg 静脈内投与, 400 mg/kg 皮下投与)麻酔下で側臥位に固定し、気管カニューレを挿入した。次に人工呼吸(シナノ製作所, SN-480-3)下に開胸して心臓を露出し、左心室壁に心筋収縮ピックアップ(日本光電, TH-612 T)を縫付けた後に、左冠動脈にプローブ(同, FS-010 T)を装着した。心収縮力は心筋収縮ピックアップを介し、また冠動脈血流量はプローブを介し電磁血流計(同, MF-27)によりポリグラフ(同, RM-6000)に記録した。更に、大腿動脈血圧, 大腿動脈血流量および心拍数についてもポリグラフ(同, RM-6000)に同時記録した。TE-031を静脈内に投与し、上記のパラメーターに及ぼす影響を観察した。

#### iv) 摘出心臓に対する作用

ウサギ(雄)4羽を用いた。ウサギを放血致死させ、心臓を摘出した。大動脈にカニューレを挿入固定し、ランゲンドルフ装置にカニューレを固定した。次いで、O<sub>2</sub>ガスを通じ30℃に加温した Locke 液を用いて定圧(50 cm H<sub>2</sub>O)灌流した。心臓の収縮をFDピックアップ(日本光電, TB-611 T)により、心拍数を tachometer(同, AT-601 G)により、また冠動脈流量は灌流路の途中に置いたプローブ(同, FF-020 T)を介し電磁血流計(同, MF-27)によりそれぞれポリグラフ(同, RM-6000)に記録した。TE-031を大動脈カニューレの側管より灌流液中に0.2 ml 注入し、上記のパラメーターに与える影響を観察した。

#### 4) 平滑筋に対する作用

##### i) 摘出子宮に対する作用

###### a) 非妊娠ラット子宮

未経産の発情間期のラットを用い、4または5例について実験を行った。ラットを放血致死させた後、子宮を摘出し、長さ2 cm 程度の切片標本を作製した。O<sub>2</sub>ガスを通じ37℃に加温した Locke 液を満した浴槽(10 ml)中に、1 gの張力で標本を懸垂し、等張性トランスジューサー(日本光電, TD 112 S)により記録計(Hitachi, 561)に記録した。

標本の自発運動が一定になった後に、TE-031溶液を浴槽中に添加し、自動運動に及ぼす影響を観察した。

また、oxytocin 誘発性収縮への影響を同様にして検討した。但し、誘発性収縮への影響を検討する場合には、栄養液のCa<sup>2+</sup>濃度を0.54 mMに下げ、Mg<sup>2+</sup>濃度を1.16 mMに上げて、自発運動を止めて実験を行った。TE-031を約5分間前処置し、oxytocin(10<sup>-3</sup> IU/ml)による収縮反応に対する作用を観察した。

###### b) 妊娠ラット子宮

妊娠17~19日のラットを用い、4例について実験を行った。非妊娠子宮の場合と同様の方法で、自動運動およびoxytocin(5×10<sup>-4</sup> IU/ml)反応に対するTE-031の作用を観察した。

##### ii) 摘出回腸に対する作用

ウサギ(雄)およびモルモット(雄)を用い、各4例について実験を行った。ウサギを放血致死させ、回腸を摘出して長さ2 cm 程度の条片標本を作製した。95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>混合ガスを通じ37℃に加温した Krebs 液を満した浴槽(10 ml)に、標本を1 gの張力で懸垂し、等張性トランスジューサー(日本光電, TD-112 S)により記録計(Hitachi, 561)に記録した。自動運動が安定した後に、TE-031を浴槽中に添加し影響を観察した。

モルモットを放血致死させ、回腸を取り出し、長さ2

cm 程度の筒状標本を作製した。混合ガスを通じ30℃に加温した Krebs 液を満した浴槽(10 ml)中に、1 g の張力をかけて標本を懸垂し、等張性トランスデューサー(日本光電, TD-112 S)により記録計(Hitachi, 561)に記録した。acetylcholine( $10^{-9}$ ~ $3 \times 10^{-5}$  g/ml), histamine ( $3 \times 10^{-9}$ ~ $3 \times 10^{-5}$  g/ml)および BaCl<sub>2</sub>( $10^{-3}$  g/ml)による収縮に及ぼす TE-031前処置の影響を検討した。

#### iii) 摘出気管に対する作用

モルモット(雄)を用い、4例について実験を行った。モルモットを放血致死させ、気管を摘出して鎖状標本を作製した。モルモット回腸標本の場合と同様の方法により histamine( $10^{-8}$ ~ $3 \times 10^{-6}$  g/ml)による収縮および isoproterenol( $10^{-11}$ ~ $10^{-8}$  g/ml)による弛緩に対する TE-031の作用を観察した。

#### iv) 摘出輸精管に対する作用

モルモット(雄)を用い、4または5例について実験を行った。モルモットを放血致死させ、輸精管を摘出して長さ2 cm 程度の筒状標本を作製した。混合ガスを通じ30℃に加温した Tyrode 液を満した浴槽(10 ml)に、1 g の張力をかけて標本を懸垂し、等張性トランスデューサー(日本光電, TD-112 S)により記録計(Hitachi, 561)に記録した。noradrenaline( $3 \times 10^{-6}$  g/ml)収縮に及ぼす TE-031前処置の影響を観察した。

#### v) 摘出胃に対する作用

ラット(雄)を用い、4例について実験を行った。ラットを放血致死させ、胃を摘出した。胃底部より長さ1 cm 程度の縦走筋条片標本を作製し、モルモット回腸標本と同様の方法により、serotonin( $10^{-7}$  g/ml)収縮に対する TE-031の作用を検討した。

#### vi) 摘出大動脈に対する作用

ウサギ(雄)を用い、各4例について実験を行った。ウサギを放血致死させ、下行大動脈を摘出し、長さ2 cm 程度の螺旋状標本を作製した。モルモット回腸標本の場合と同様の方法により、K<sup>+</sup>(10~80 mM)および noradrenaline( $10^{-9}$ ~ $10^{-5}$  g/ml)収縮に対する TE-031の作用を検討した。

### 5) 末梢神経系に対する作用

#### i) 局所麻酔(表面麻酔)作用

予め角膜反射が起こることを確認したモルモット(雄)を1群5匹として用いた。首枷式モルモット固定台に動物を固定し、TE-031を0.05 ml 点眼投与した。角膜を刺激毛で圧迫して角膜反射を指標に、表面麻酔作用の有無を点眼1時間後まで観察した。

#### ii) 局所麻酔(浸潤麻酔)作用

予め皮膚収縮反射が生じることを確めたモルモット(雄)を1群5匹として用いた。モルモットの背部の皮膚

を実験の24時間前に剪毛して、TE-031溶液を0.1 ml 皮内注射した。皮内注射後30分まで、10分ごとに1/4注射針の先端で毎回6回の刺激を与え、皮膚収縮反射を観察した。6回中2回以上収縮反射が消失した場合を浸潤麻酔作用陽性とした。

#### iii) 局所麻酔(伝達麻酔)作用

ラット(雄)を用い5例について実験を行った。ラットを放血致死させ、坐骨神経を摘出し、坐骨神経標本を作製した。標本を湿箱に移し、標本の一端を刺激用双極銀線電極に、また他端を記録用双極銀塩化銀線電極にとりつけた。刺激電極と記録電極の間に設けた液槽(0.5 ml)に混合ガスを通じた Krebs 液を室温で灌流(2 ml/min)した。電気刺激(0.5 Hz, 0.03 msec, supramaximal voltage: 日本光電, SEN 1101)により生じた活動電位を Neuropack(同, MEB-3102)で増幅し、Averager(同, DAT-3102)で3回加算平均し、X-Yレコーダー(理化電機, NP-0361)に記録した。TE-031を灌流液に加え、その影響を10分間観察した。

#### iv) 横隔膜神経筋に対する作用

ラット(雄)を用い、4例について実験を行った。ラットを放血致死させ、横隔膜を摘出し、神経筋標本を作製した。混合ガスを通じ37℃に加温した Krebs 液で満した浴槽(50 ml)に、1 g の張力を加えて標本を懸垂した。横隔膜神経および横隔膜を電気刺激(日本光電, SEN-7103)し、生じた収縮反応を等尺性トランスデューサー(同, TB 611 T)により記録計(同, RM 6200)に記録した。刺激条件は、神経刺激の場合、1 msec, supramaximal voltage, また筋刺激の場合、10 msec, supramaximal voltageであった。これらの収縮反応に及ぼす TE-031の影響を観察した。

### 6) その他

#### i) 腎機能に対する作用

ラット(雄)を1群8匹として用いた。ラットに TE-031 を経口投与し、1匹ずつ採尿ケージに入れた。投与6時間後まで1時間ごとに尿量と pH(東洋濾紙, Toyo test paper, T. B. No. 20)を測定した。更に、6~24時間尿についても尿量と pH を測定した。尿中の Na<sup>+</sup> および K<sup>+</sup> の定量を蛍光光度計(Hitachi, 775), また Cl<sup>-</sup> の定量をクロライドカウンター(Hiranuma, CL-5)により行った。

#### ii) 溶血作用

ウサギ(雄)5羽を用いた。耳介動脈より採血し、3.8%クエン酸ナトリウム液に混和して遠心分離した。沈渣を生理食塩液に懸濁し、2%赤血球浮遊液を作製した。これに TE-031 を添加し、37℃で15分加温した。赤血球浮遊液を更に45分間室温に放置した後、遠心分離した。上清の吸光度を吸光度計(Hitachi, 320)により550

nmで測定し、溶血の有無を調べた。

iii) 血液凝固に対する作用

a) プロトロンビン時間

ラット(雄)を1群10匹として用いた。TE-031を経口投与し、その1時間後に pentobarbital Na(35 mg/kg, 腹腔内投与)麻酔下に腹大動脈から採血した。血液と3.8%クエン酸ナトリウム液を9:1の割合で混和し、遠心分離してクエン酸ナトリウム加血漿を得た。全自動血液凝固測定装置(Dade, Auto F1)を用いて、プロトロンビン時間を測定した。

b) Ca<sup>2+</sup> 再加凝固時間

ウサギ(雄)を5羽用いた。耳動脈より採血し、血液と3.8%クエン酸ナトリウム液を9:1に混和して遠心分離した。血漿にTE-031を加え、37℃で加温した後に、1/40 M CaCl<sub>2</sub>液を添加した。CaCl<sub>2</sub>を添加してから、凝固し始めるまでの時間を測定した。

iv) 胆汁分泌に対する作用

ラット(雄)を1群6匹として用いた。urethane(800 mg/kg 腹腔内投与)麻酔下で動物を背位に固定し、開腹してカニューレを胆管に挿入固定した。胆汁をポリエチレン製のチューブに集め、その重さを測定し、胆汁流出量とした。10分ごとの胆汁流出量が一定になった時点で、TE-031を十二指腸内投与した。次いで、投与後2時間まで胆汁流出量を測定した。また、投与後0~1および1~2時間胆汁について乾燥重量を測定した。

v) Shay ラット潰瘍に対する作用

ラット(雄)を1群6匹として用いた。48時間絶食させたラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃幽門部を結紮した。その直後に、TE-031を十二指腸内に投与し、腹壁および皮膚を縫合した。更に、18時間絶食・絶水させた後に、胃を摘出して実体顕微鏡下に胃粘膜を検査し、潰瘍の程度を Adami の方法に従い評価した。すなわち、0:病変のないもの、1:出血または糜爛の見られるもの、2:1~5個の小潰瘍(長径<3 mm)、3:5個以上の小潰瘍または大潰瘍(長径>3 mm)1個が見られるもの、4:多数の大潰瘍の見られるもの、5:穿孔性潰瘍の見られるもの、とした。

3. 統計学的処理

対照群値に対して student の t 検定を行った。

## II. 成績

### 1. 中枢神経系に対する作用

#### 1) 一般症状

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kgの用量では、マウスの行動に特記すべき変化を起さなかった。

#### 2) 自発運動量に対する作用

TE-031の経口投与は、100 mg/kg でマウスの自発運動量を減少させたが、有意な変化ではなかった。300 mg/kg および1,000 mg/kg の用量では、自発運動量は用量に依存して有意に減少した(Table 1)。

#### 3) 筋弛緩作用

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kg の用量では、マウスに筋弛緩作用を示さなかった。

#### 4) 鎮痛作用

TE-031の経口投与は、100 mg/kg ではマウスの writhing 発現回数に影響を与えなかったが、300 mg/kg では軽度の抑制を示した。用量を1,000 mg/kg に高めると、writhing 発現回数は有意に減少した(Table 2)。

#### 5) 睡眠増強作用

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kg の用量では、マウスの正向反射消失持続時間に影響を与えなかった(Table 3)。

#### 6) 抗痙攣作用

##### i) 最大電撃痙攣

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kg の用量では、最大電撃によるマウスの強直性痙攣の発現に影響を及ぼさなかった。

##### ii) strychnine 痙攣

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kg では、strychnine によりマウスが痙攣し死亡するまでの時間に有意な変化を起さなかった(Table 4)。

##### iii) picrotoxin 痙攣

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kg では、picrotoxin によりマウスが痙攣し死亡するまでの時間に有意な変化を起さなかった(Table 5)。

#### 7) 体温に対する作用

##### i) 正常体温

TE-031の経口投与は、100 mg/kg の用量では、ラットの体温にほとんど影響を与えなかった。300 mg/kg および1,000 mg/kg の場合、TE-031は用量に依存した体温下降作用を示した。この体温下降作用は、投与2時間後で最大で、300 mg/kg 投与群では3時間後に、また1,000 mg/kg 投与群では6時間後に消失した(Fig. 1)。

##### ii) 解熱

TE-031の経口投与は、3 mg/kg の用量では、解熱作用をほとんど示さなかった。10 mg/kg および30 mg/kg では、TE-031は著明に体温を低下させた。この解熱作用は、投与6時間後においても減弱されなかった(Fig. 2)。

#### 8) 角膜反射および耳介反射に対する作用

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kg

Table 1 Effect of TE-031 on spontaneous locomotor activity in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Counts of activity meter for the duration after administration				
		0~0.5 h	0.5~1.0 h	1.0~2.0 h	2.0~4.0 h	4.0~6.0 h
Control		421 ± 88	277 ± 86	258 ± 124	310 ± 180	668 ± 384
TE-031	100	304 ± 101	206 ± 84	201 ± 110	299 ± 175	196 ± 101
	300	109 ± 42**	69 ± 44*	34 ± 20	120 ± 56	103 ± 69
	1000	71 ± 27**	6 ± 3*	57 ± 52	60 ± 30	45 ± 18

Mean ± S.E. (n=10) \* : P<0.05 \*\* : P<0.01

Table 2 Effect of TE-031 on acetic acid-induced writhing syndrome in mice

Drug	Dose (mg/kg)	No. of writhing episodes
Control		26.8 ± 5.0
TE-031	100	25.6 ± 3.3
	300	17.6 ± 3.7
	1000	12.6 ± 3.0*

Mean ± S.E. (n=10) \* : P<0.05

Table 3 Effect of TE-031 on hexobarbital-induced anesthesia in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Sleeping time (min)
Control		58.2 ± 4.5
TE-031	100	54.3 ± 4.7
	300	58.4 ± 4.7
	1000	52.2 ± 5.9

Mean ± S.E. (n=10)

Table 4 Effect of TE-031 on strychnine-induced convulsions in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Time until death (sec)
Control		408.0 ± 40.2
TE-031	100	422.8 ± 24.7
	300	372.6 ± 27.7
	1000	441.3 ± 46.6

Mean ± S.E. (n=10)

Table 5 Effect of TE-031 on picrotoxin-induced convulsions in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Time until death (sec)
Control		638.1 ± 36.0
TE-031	100	606.2 ± 22.9
	300	650.5 ± 41.6
	1000	668.7 ± 35.7

Mean ± S.E. (n=10)

Fig. 1 Effect of TE-031 on normal temperature in rats

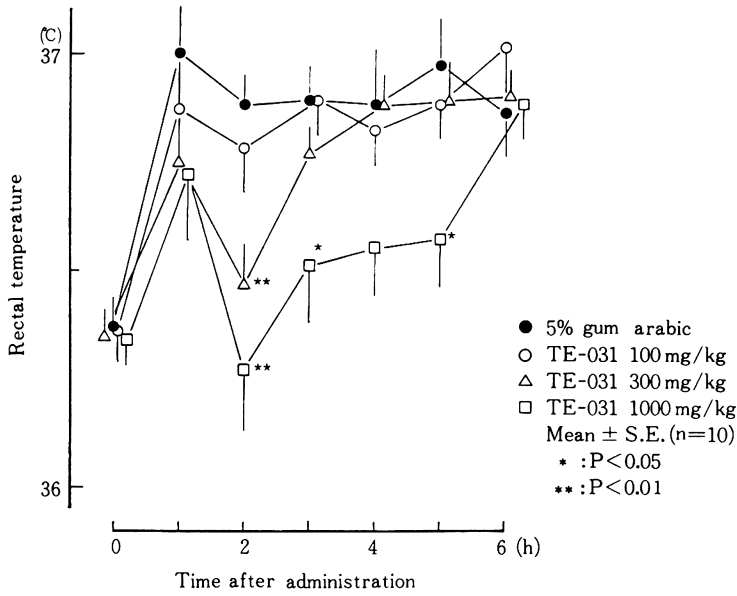
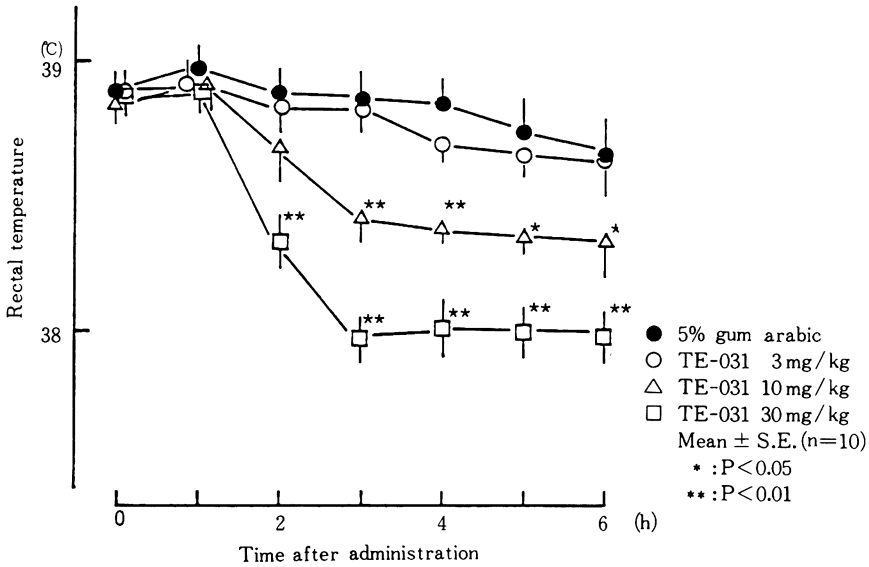


Fig. 2 Effect of TE-031 on chemically induced hyperthermia in rats



Body temperature was raised by a 15% yeast solution s.c. 16 hours before the experiment



の用量では、マウスの角膜反射および耳介反射に影響を与えなかった。

#### 9) 脊髄反射に対する作用

TE-031を静脈内投与すると、多シナプス反射は、3, 10および30 mg/kgの用量では顕著な影響を受けなかった。他方、単シナプス反射は、3および10 mg/kgではほとんど影響を受けなかったが、30 mg/kgの用量ではわずかに減弱された(Fig. 3)。しかしながら、この単シナプス反射の減少は、有意なものではなかった(Fig. 4)。

#### 10) 抗振戦作用

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kgの用量では、oxotremorine投与後15分および30分に観察される振戦の程度に影響を与えなかった(Table 6)。

#### 11) 脳液に対する作用

TE-031の静脈内投与は、3, 10および30 mg/kgの用量では、扁桃核、海馬、大脳皮質運動野、感覚野および視覚野から導出した自発脳液に対し、明らかな影響を与えなかった(Fig. 5-1~5-3)。

### 2. 自律神経系、生体位臓器に対する作用

#### 1) 瞬膜収縮に対する作用

TE-031を静脈内に投与した場合、3, 10および30 mg/kgの用量では、ネコの瞬膜収縮反応はほとんど影響を受けなかった。他方、血圧は、10および30 mg/kgから一過性に下降した(Fig. 6)。

TE-031, 30 mg/kgにより血圧が著明に下降した例(投与直後から10分後に13~17%血圧が低下, 3例中1例)では、瞬膜収縮が投与直後に軽度増大し、以後血圧の低下に伴い軽度減弱された。

#### 2) 生体位胃運動に対する作用

TE-031の静脈内投与は、0.3 mg/kgの用量では、麻酔下のウサギ(4例)の胃運動にほとんど影響を及ぼさなかった(Fig. 7, A)。1 mg/kgでは、自発運動の収縮高が著明に増加したが、これはほぼ30分で元のレベルに戻った(Fig. 7, B)。収縮高の増加に加えて筋緊張の増大する例(1例)もあった。最高用量の3 mg/kgでは、収縮高の増加に加えて、収縮頻度および筋緊張も増加した。これらの作用は、投与60分後にはほとんど消失した(Fig. 7, C)。

#### 3) 生体位腸管運動に対する作用

TE-031の静脈内投与は、0.3 mg/kgの用量では、麻酔下のウサギ回腸(4例)の収縮運動にほとんど影響を与えなかった。(Fig. 8, A)。1 mg/kgでは、ほとんど作用の認められない場合(4例中2例)、および収縮高が投与直後に増加(1例, Fig. 8, B)また減少したものが1例あった。3 mg/kgでは、収縮高が投与直後に減少する場合(7例中4例, Fig. 8, C)、増加する場合(7例中

2例, Fig. 8, D)があった。残りの1例ではほとんどTE-031の作用は見られなかった。

#### 4) 生体位子宮に対する作用

TE-031の静脈内投与は、非妊娠(間期)および妊娠ラットの子宮の自動運動に対し、3, 10および30 mg/kgの用量では、顕著な作用を示さなかった(Fig. 9, 10)。

#### 5) 瞳孔径に対する作用

TE-031の経口投与は、100, 300および1,000 mg/kgの用量では、マウスの瞳孔径に影響を与えなかった(Table 7)。

#### 6) 消化管輸送能に対する作用

TE-031の経口投与は、100 mg/kgの用量では、マウス小腸の炭末輸送に影響を与えなかった。300 mg/kgでは炭末輸送率が低下したが、1,000 mg/kgでは低下は認められなかった(Table 8)。

#### 7) 胃液分泌に対する作用

TE-031の十二指腸内投与は、10 mg/kgの用量では、ラットの胃液分泌量に影響を与えなかった。30 mg/kgでは、胃液分泌量を軽度抑制したが、有意な変化ではなかった。100および300 mg/kgでは、胃液分泌量は有意に抑制された。他方、胃液の総酸度は、100 mg/kgまで影響を受けなかったが、300 mg/kgでは減少した(Table 9)。

#### 8) 唾液分泌に対する作用

TE-031の経口投与は、100 mg/kgの用量では、ラットの唾液分泌量にほとんど影響を与えなかった。300 mg/kgでは、唾液分泌量は軽度抑制された。1,000 mg/kgでは、各時間帯の唾液分泌量が有意に減少した(Fig. 11)。

### 3. 呼吸・循環器系に対する作用

#### 1) 呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図および血流量に対する作用

TE-031の静脈内投与は、3 mg/kgの用量(3例)では、呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図および血流量に顕著な作用を示さなかった(Fig. 12-1)。10 mg/kgの用量(5例)では、心拍数の増加(4例)、心電図 R-R 間隔の短縮(4例)、わずかな血圧下降(4例)、血流量の減少(2例)および呼吸数の増加(4例)が、投与直後から観察された。心拍数の増加は持続的で、投与60分後でも見られたが、血圧下降、血流量の減少および呼吸数の増加は一過性で、投与5分後にはほとんど消失した(Fig. 12-2)。他方、残りの例では、心拍数の減少、わずかな血圧上昇、血流量の増加および呼吸数の減少が観察された。30 mg/kgでは、10 mg/kgの場合とほぼ同様であったが、呼吸数の増加が持続的となり、血流量の減少からの回復が遅延した(Fig. 12-3)。投与前値に対する投与後1~5分までのパ

Fig. 3 Effect of TE-031 on spinal reflexes in anesthetized rats

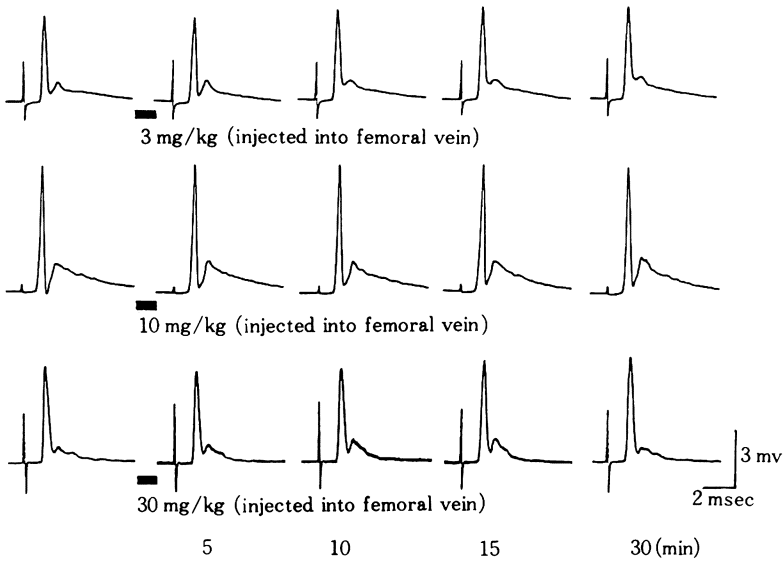


Fig. 4 Effect of TE-031 on monosynaptic reflexes in anesthetized rats

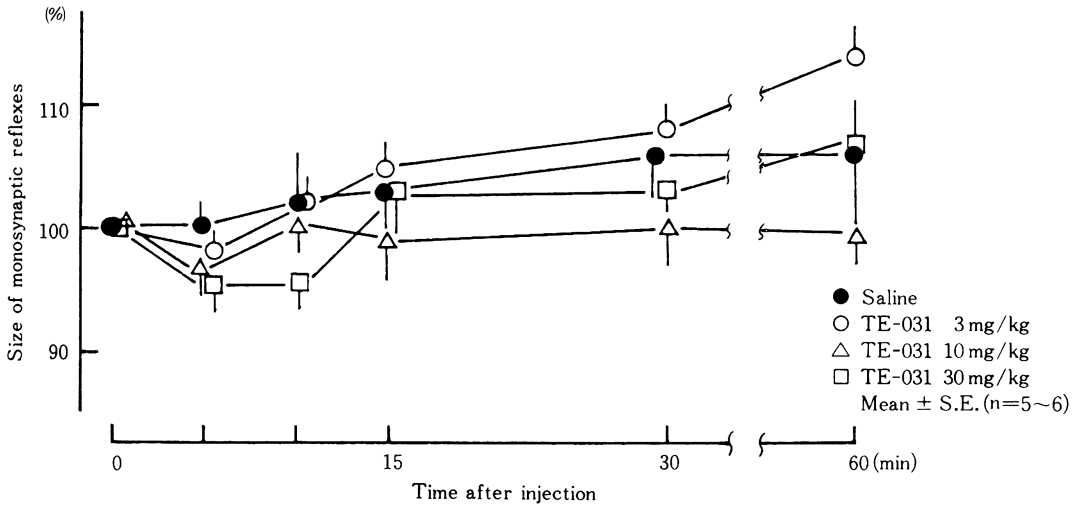
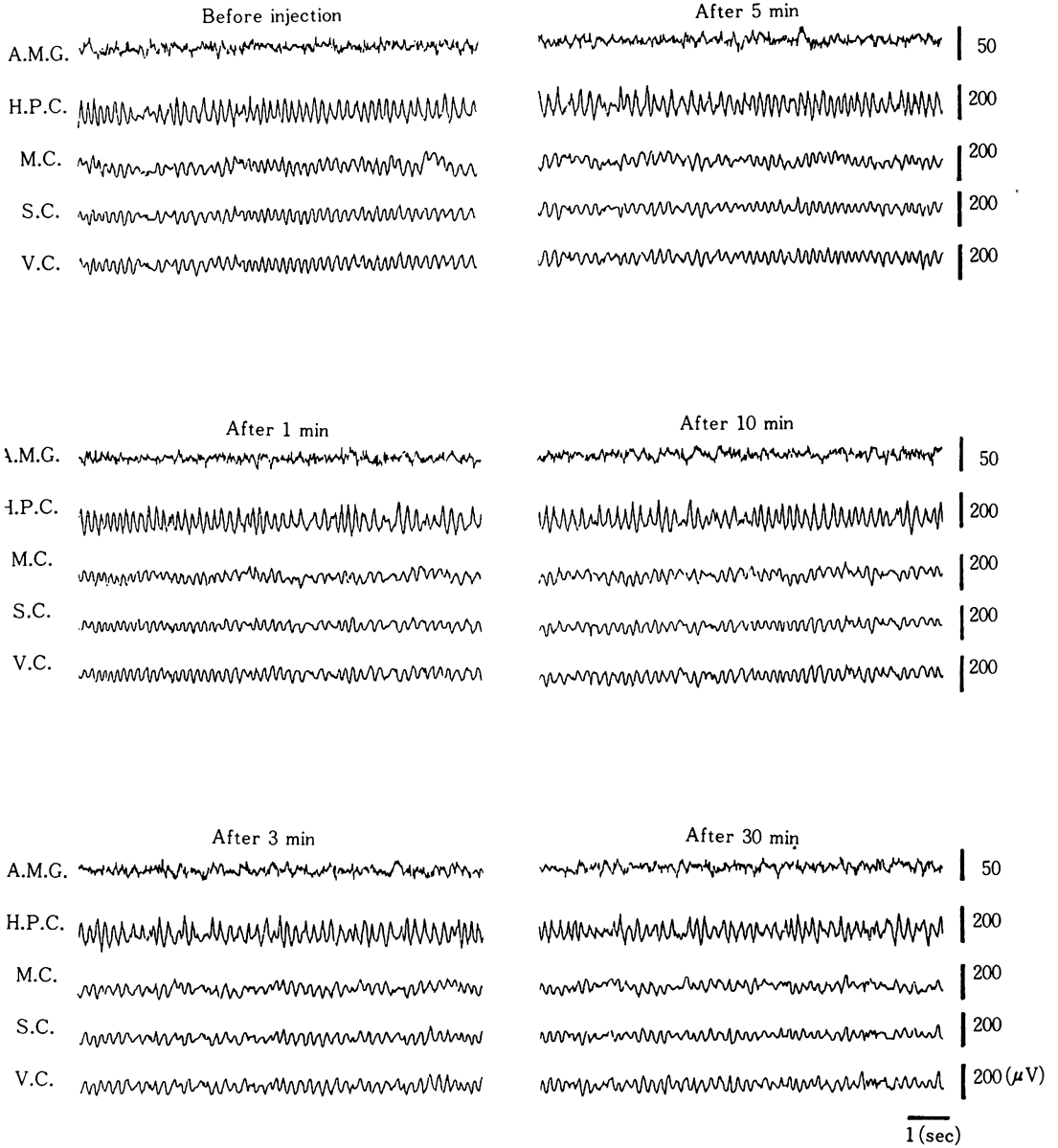


Table 6 Effect of TE-031 on oxotremorine-induced tremor in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Tremor score	
		15 min	30 min
Control		2.7 ± 0.2	1.9 ± 0.2
TE-031	100	2.5 ± 0.2	1.8 ± 0.2
	300	2.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2
	1000	2.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2

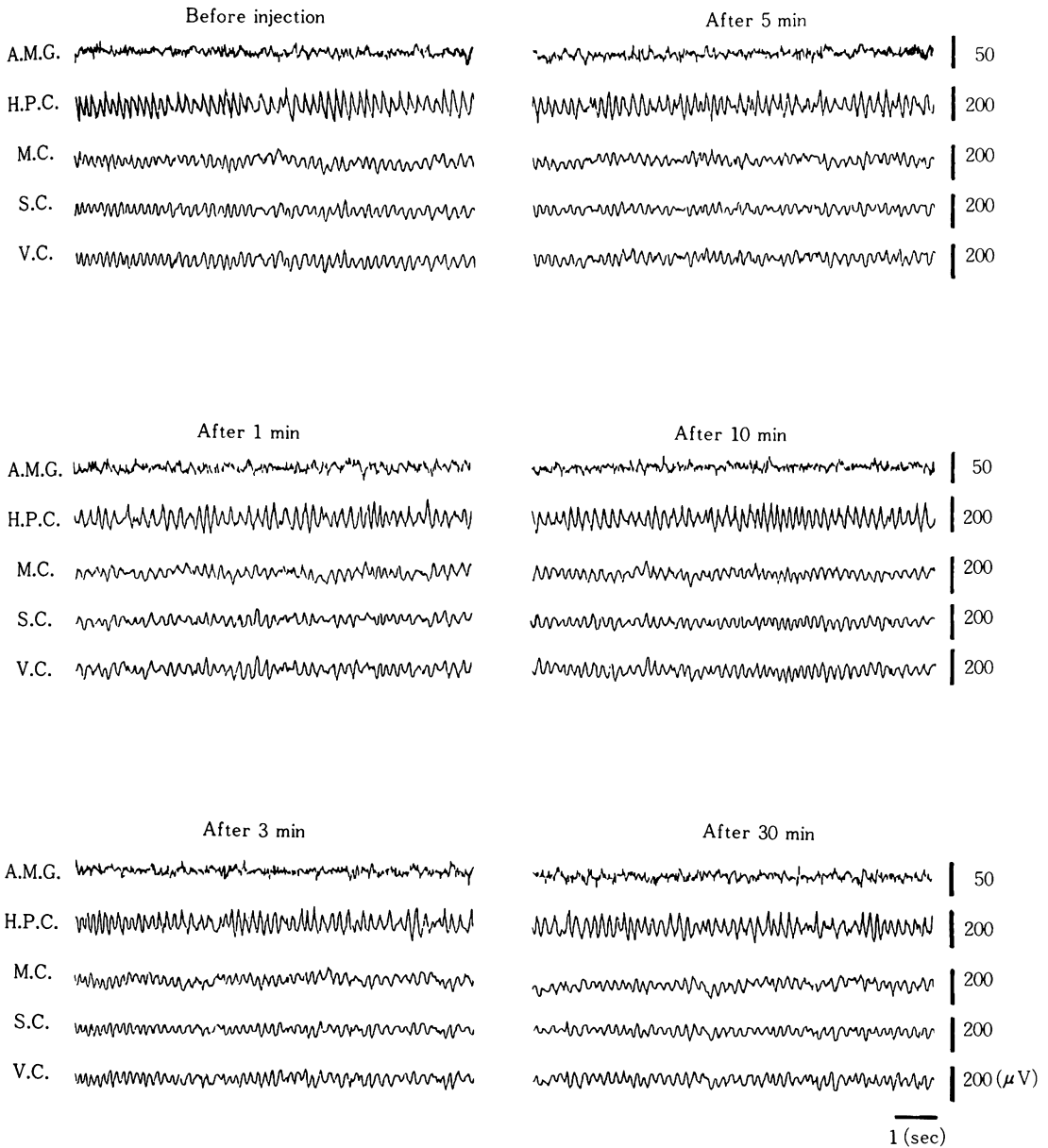
Mean ± S.E. (n=10)

Fig. 5-1 Effect of TE-031 (3 mg/kg) on spontaneous electroencephalogram (EEG) in immobilized rabbits



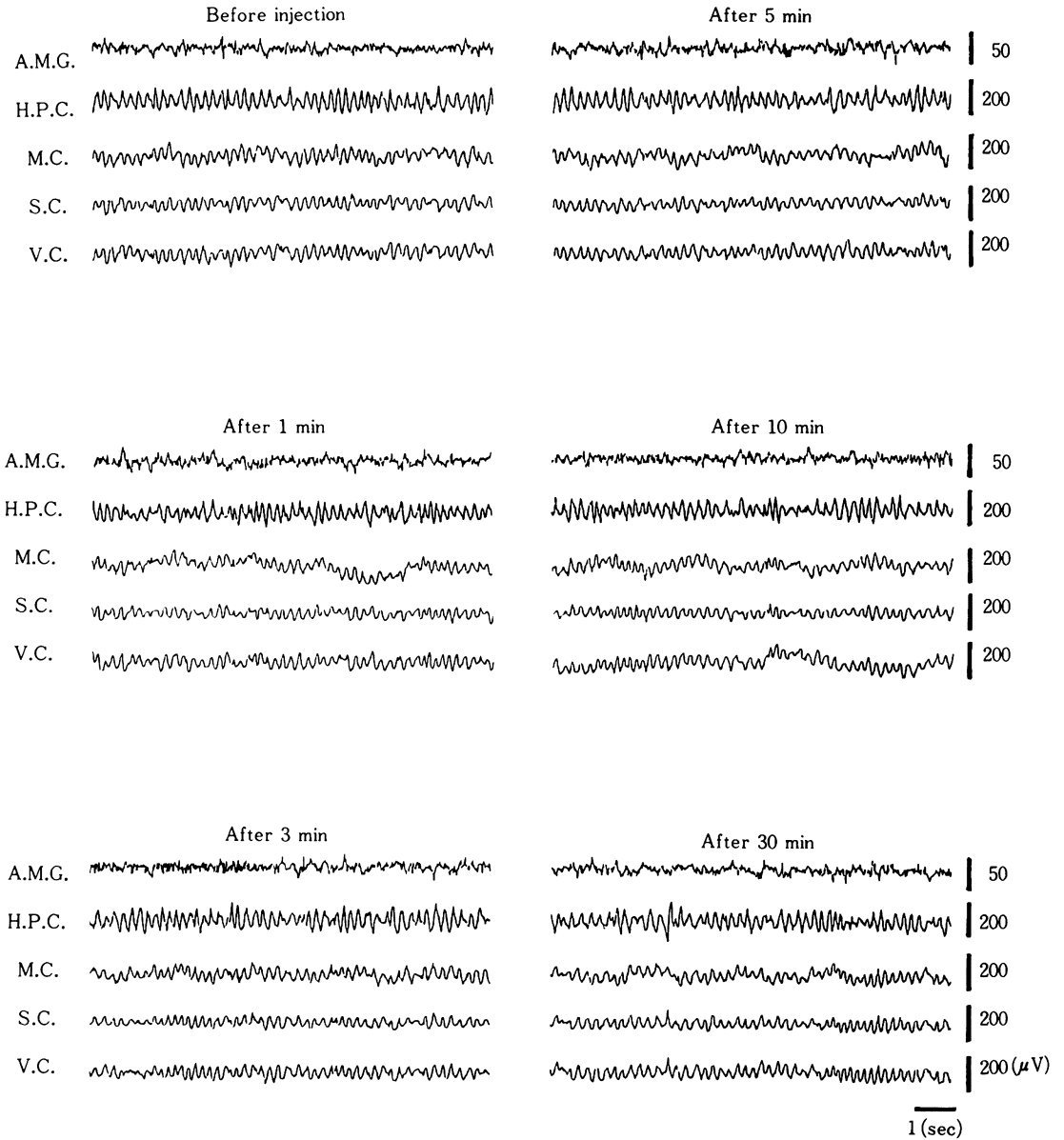
A. M. G. : Amygdala            M. C. : Motor cortex            V. C. : Visual cortex  
 H. P. C. : Hippocampus        S. C. : Sensory cortex

Fig. 5-2 Effect of TE-031 (10 mg/kg) on spontaneous electroencephalogram (EEG) in immobilized rabbits



A. M. G. : Amygdala                      M. C. : Motor cortex                      V. C. : Visual cortex  
 H. P. C. : Hippocampus                  S. C. : Sensory cortex

Fig. 5-3 Effect of TE-031 (30 mg/kg) on spontaneous electroencephalogram (EEG) in immobilized rabbits



A. M. G. : Amygdala

M. C. : Motor cortex

V. C. : Visual cortex

H. P. C. : Hippocampus

S. C. : Sensory cortex

Fig. 6 Effect of TE-031 on contraction of nictitating membrane, respiratory rate, heart rate and blood pressure in anesthetized cats

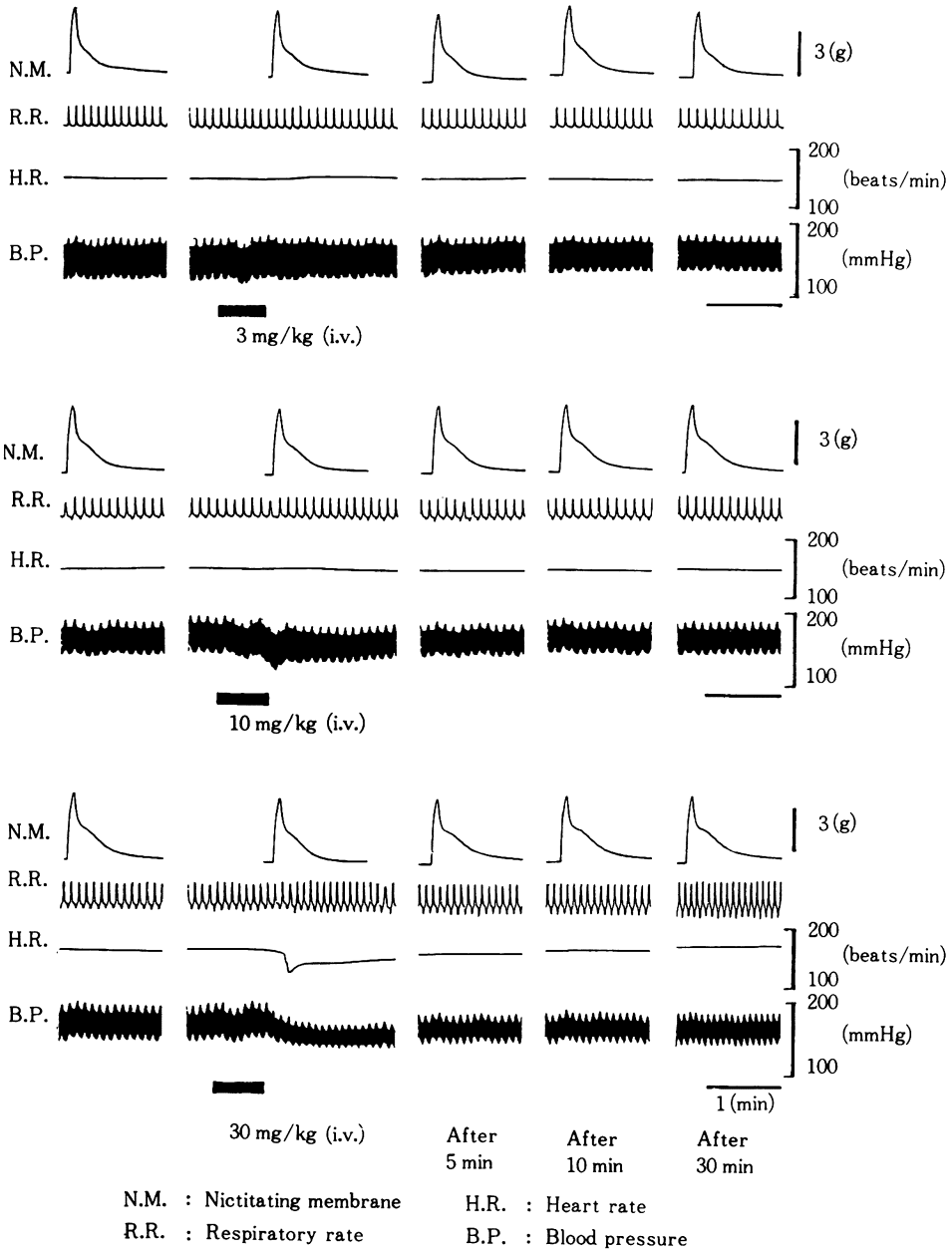


Fig. 7 Effect of TE-031 on spontaneous motility of stomach in anesthetized rabbits

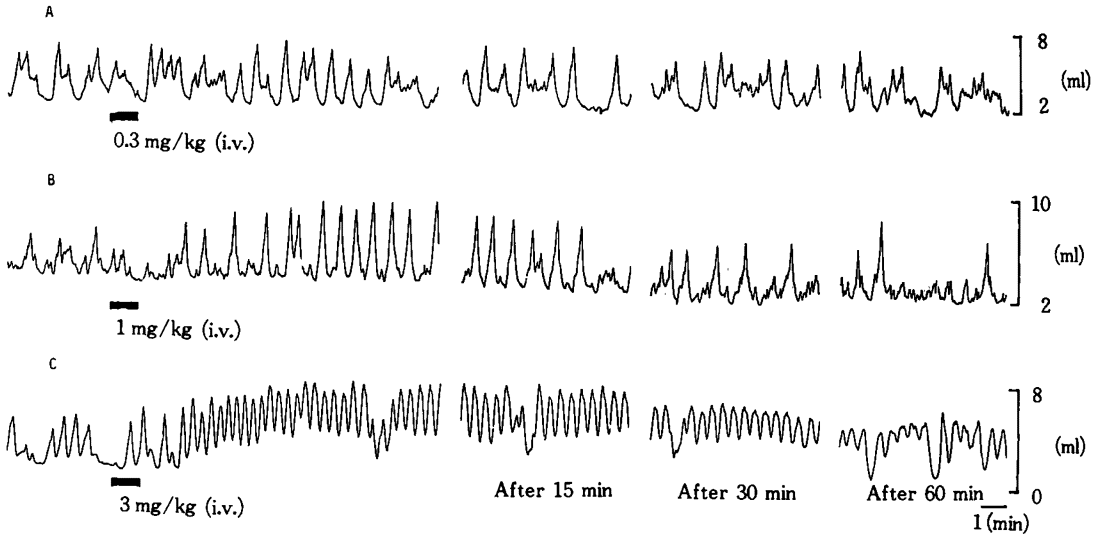


Fig. 8 Effect of TE-031 on spontaneous motility of ileum in anesthetized rabbits

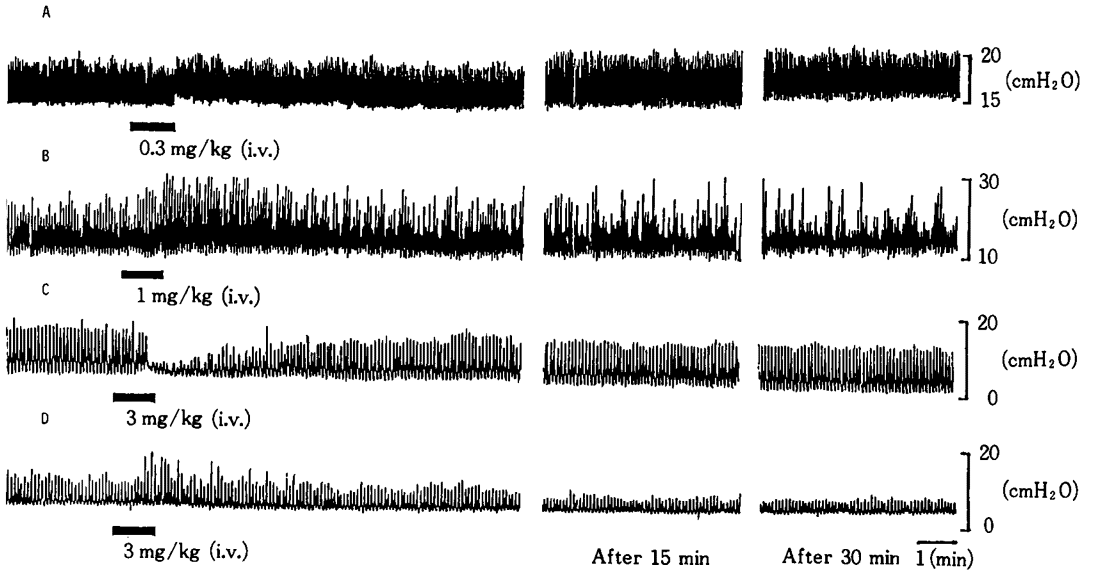


Fig. 9 Effect of TE-031 on spontaneous motility of uterus in anesthetized dioestrous rats

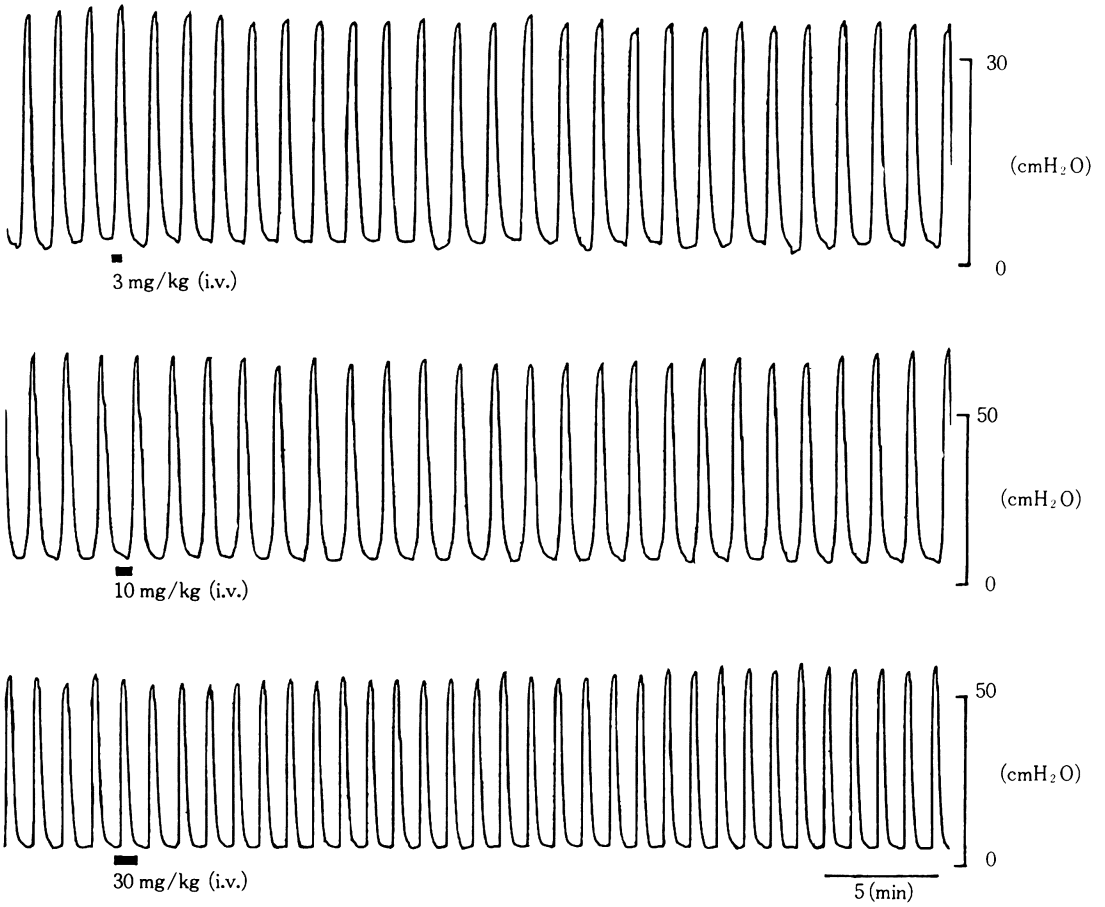




Fig. 10 Effect of TE-031 on spontaneous motility of uterus in anesthetized pregnant rats

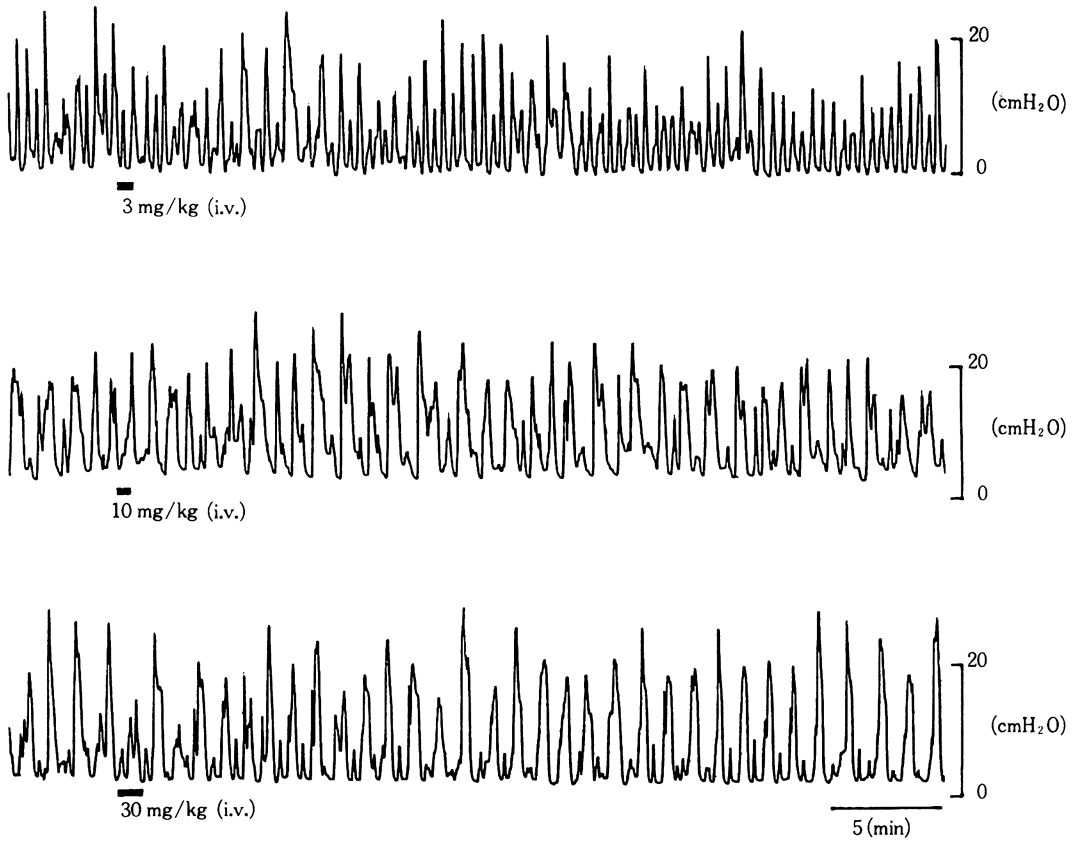


Table 7 Effect of TE-031 on pupillary size in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Pupillary diameter (mm)					
		Before	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Control		0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01
TE-031	100	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01
	300	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.01
	1000	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01

Mean ± S.E. (n=10)

Table 8 Effect of TE-031 on intestinal propulsion of a charcoal meal in mice

Drug	Dose (mg/kg)	% of transportation
Control		66.9 ± 2.5
TE-031	100	66.0 ± 3.1
	300	55.8 ± 3.5*
	1000	63.7 ± 3.0

Mean ± S.E. (n=8) \* : P<0.05

Table 9 Effect of TE-031 on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Drug	Dose (mg/kg)	Volume (ml/100g body weight)	Total acidity (mEq/L)
Control		3.18 ± 0.33	69.1 ± 6.2
TE-031	10	3.10 ± 0.31	69.5 ± 6.4
	30	2.44 ± 0.13	65.4 ± 6.2
	100	1.83 ± 0.42*	67.9 ± 3.2
	300	2.04 ± 0.31*	46.9 ± 4.2**

Mean ± S.E. (n=8) \* : P<0.05 \*\* : P<0.01

Fig. 11 Effect of TE-031 on salivary secretion in rats

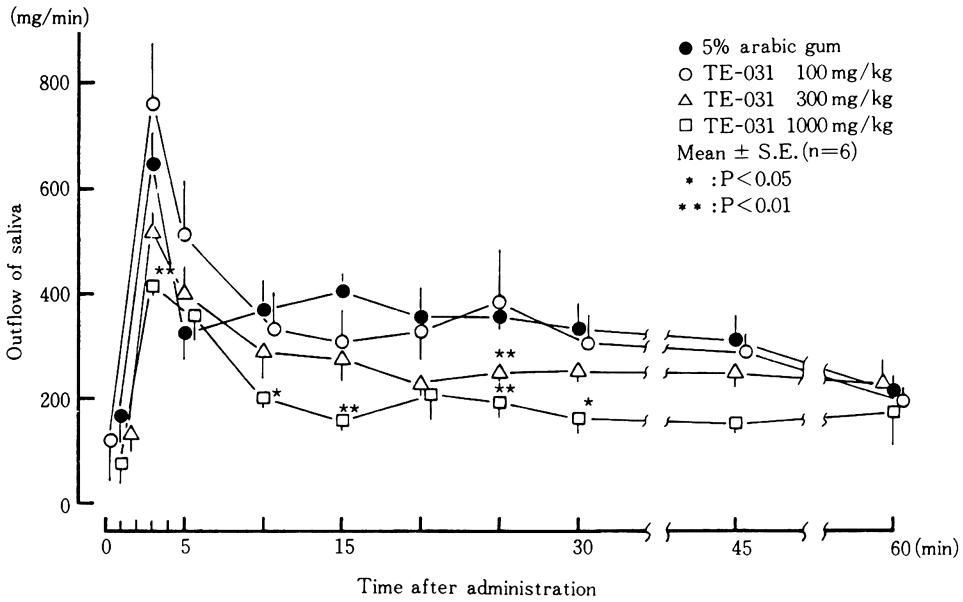


Fig. 12-1 Effect of TE-031 on electrocardiogram, respiratory rate, heart rate, blood flow and blood pressure in anesthetized dog

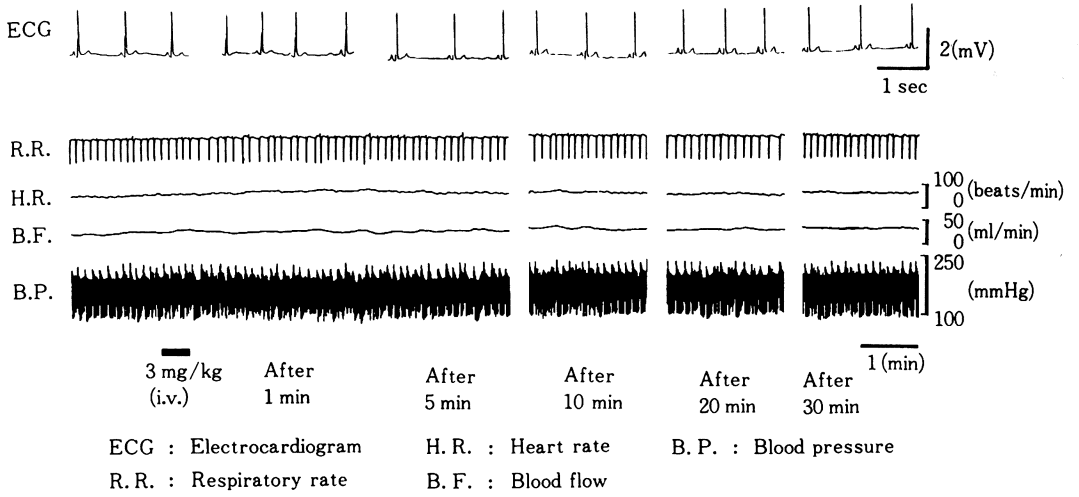
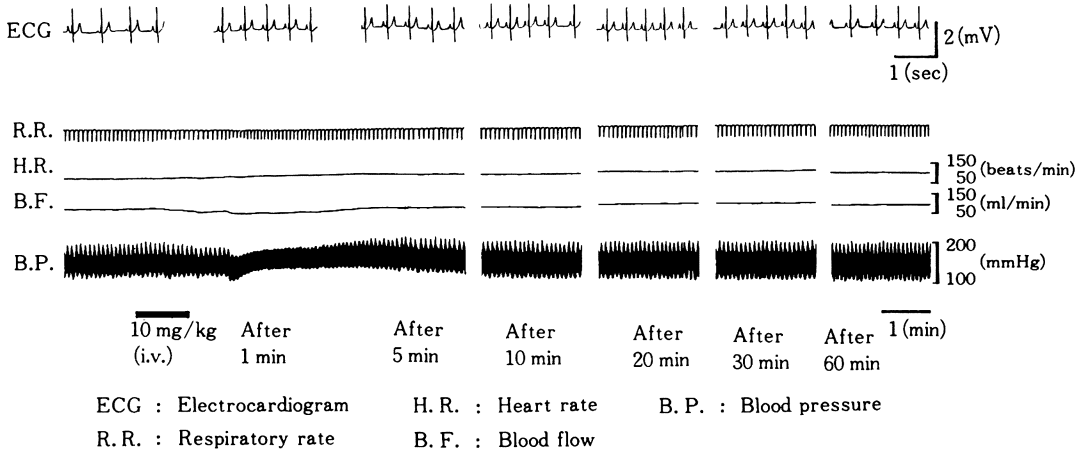


Fig. 12-2 Effect of TE-031 on electrocardiogram, respiratory rate, heart rate, blood flow and blood pressure in anesthetized dog



ラメーターの変化分は、10 mg/kg の場合(平均値±SE, 5例), 4.2±4.0%の血圧下降, 26.6±20.7%の心拍数増加, 1.0±10.7%の呼吸数変化, また30 mg/kg の場合(平均値±SE, 3例), 16.9±4.8%の血圧下降, 10.8±3.4%の心拍数増加, 27.6±12.3%の呼吸数増加であった。

#### 2) 末梢動脈血流量に対する作用

TE-031の動脈内投与は、1および3 mg/cat の用量では、ネコの大腿動脈血流量にほとんど影響を与えなかったが、10 mg/cat では、わずかな血流量の減少傾向が投与開始後40～60秒に観察された(Fig.13)。

#### 3) 生体位心臓に対する作用

TE-031の静脈内投与は、3 mg/kg の用量では、3例中1例で冠動脈血流量、大腿動脈血流量、心収縮力および血圧にほとんど影響を与えなかったが、心拍数を一過性に増加させた(Fig.14-1)。他の2例では、心拍数にも著明な変化は認められなかった。10 mg/kg では、3例中1例で大腿動脈血流量の減少、緩やかな心拍数の増加および一過性の血圧下降が観察された(Fig.14-2)。他の2例では、上記の作用のほかに、心収縮力のわずかな抑制が見られた。30 mg/kg では、4例中1例で心拍数の持続的な増加および心収縮力の一過性の減少とその後の増大が著明なものとなった(Fig.14-3)。心収縮力の抑制は他の2例でも観察されたが、その後の増大は見られなかった。また、心収縮力の抑制が見られないものも1例あった。冠動脈血流量と大腿動脈血流量は、3例中1例で、心拍数および心収縮力の増加と同様の時間経過で増大した(Fig.14-3)。大腿動脈血流量は他の2例では減少した。冠動脈血流量については、影響を受けないものと

わずかに減少するものがその他に1例ずつ観察された。

#### 4) 摘出心臓に対する作用

10<sup>-3</sup>g/ml の濃度の TE-031の注入では、灌流液流量、心拍数および心収縮力に影響を与えなかった。10<sup>-2</sup>g/ml の注入では、心拍数に影響がなかったが、灌流液流量が一過性に減少した。心筋収縮力は、軽度抑制されたが4分後には回復した(Fig.15)。

#### 4. 平滑筋に対する作用

##### 1) 摘出子宮に対する作用

TE-031は、10<sup>-5</sup> および10<sup>-4</sup>g/ml の濃度では、発情間期および妊娠ラット子宮の自発性収縮に対し作用を示さなかった(Fig.16)。

oxytocin による収縮は、TE-031 10<sup>-5</sup>g/ml によりほとんど影響を受けなかったが、10<sup>-4</sup>g/ml では軽度抑制された(Table 10)。

##### 2) 摘出回腸に対する作用

TE-031は、ウサギ回腸の自発性収縮に対し、10<sup>-6</sup>g/ml まで作用を示さなかった。10<sup>-5</sup>g/ml から、筋緊張と収縮高を濃度に依存して増加させた(Fig.17)。

TE-031は、acetylcholine による収縮に対し、10<sup>-5</sup> および10<sup>-4</sup>g/ml で有意な影響を与えなかった(Fig.18)。histamine による収縮(Fig.19)とBaCl<sub>2</sub>による収縮(Table 11)に対しては、TE-031は10<sup>-5</sup>g/ml では影響を与えなかったが、10<sup>-4</sup>g/ml ではわずかに抑制した。

##### 3) 摘出気管に対する作用

TE-031は、モルモット気管のhistamine による収縮を、10<sup>-5</sup>g/ml では影響を与えなかったが、10<sup>-4</sup>g/ml では軽度抑制した(Fig.20)。他方、isoproterenol による弛緩に対しては、TE-031 10<sup>-4</sup>g/ml はisoproterenol の低濃度

Fig. 12-3 Effect of TE-031 on electrocardiogram, respiratory rate, heart rate, blood flow and blood pressure in anesthetized dog

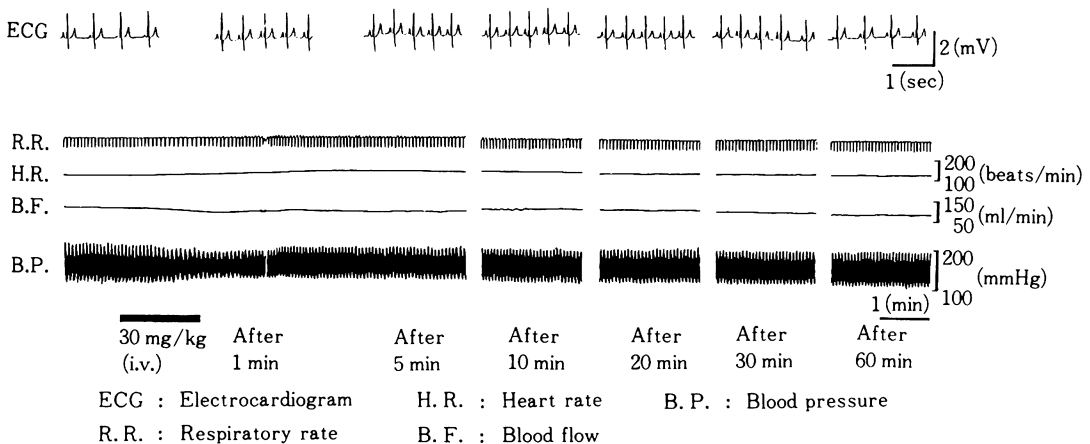


Fig. 13 Effect of TE-031 on blood flow of femoral artery in anesthetized cat

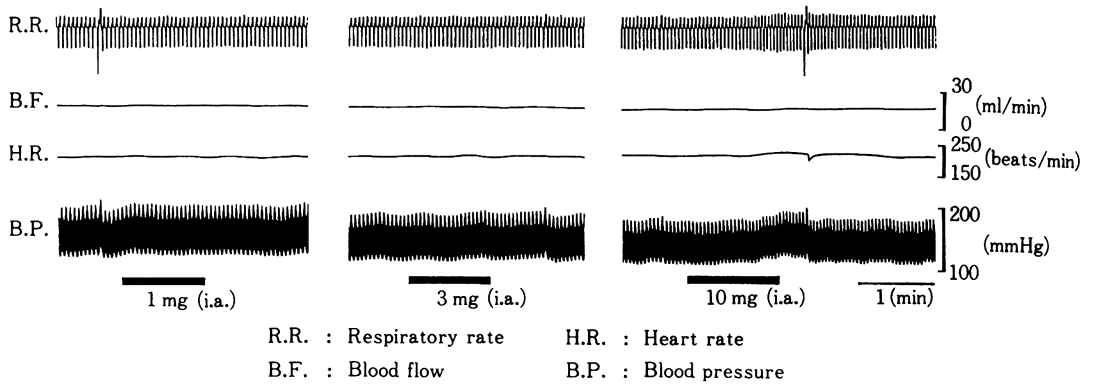


Fig. 14-1 Effect of TE-031 on coronary artery blood flow, femoral artery blood flow, contractile force, heart rate and blood pressure in anesthetized open-chest dog

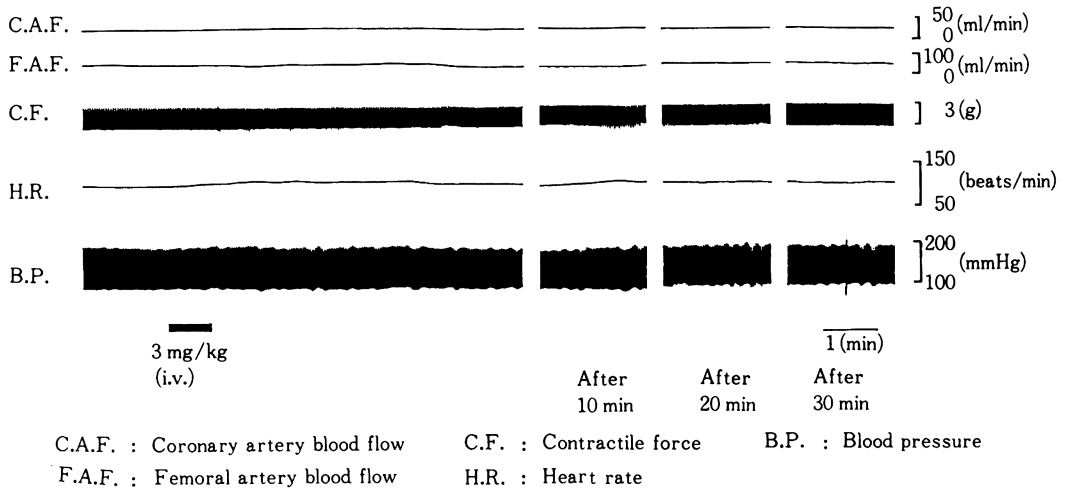


Fig. 14-2 Effect of TE-031 on coronary artery blood flow, femoral artery blood flow, contractile force, heart rate and blood pressure in anesthetized open-chest dog

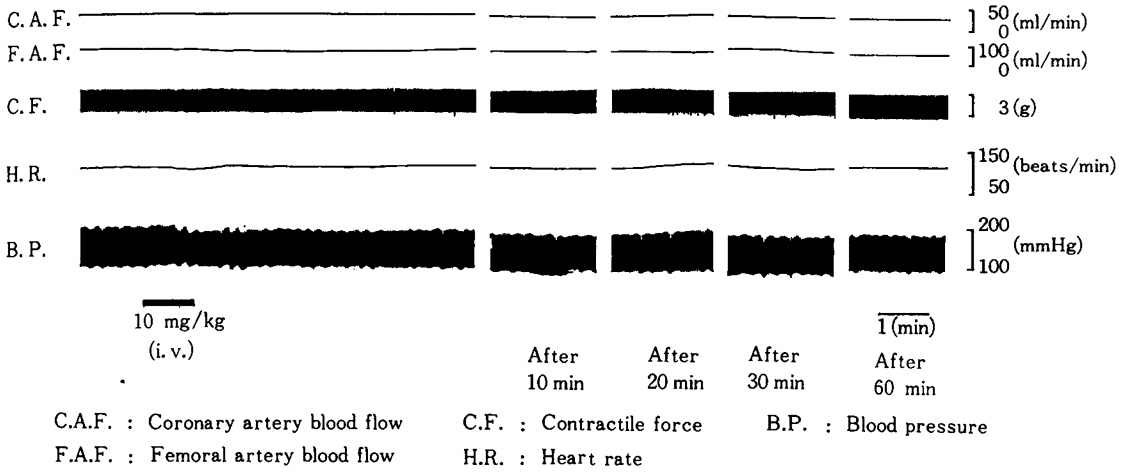


Fig. 14-3 Effect of TE-031 on coronary artery blood flow, femoral artery blood flow, contractile force and blood pressure in anesthetized open-chest dog

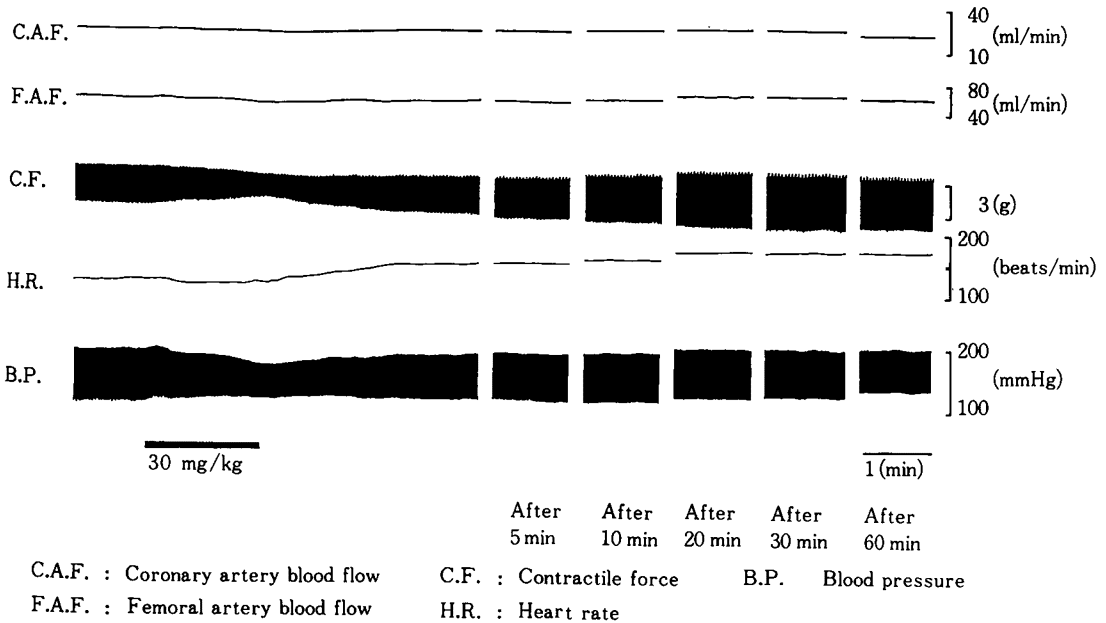


Fig. 15 Effect of TE-031 on perfusion rate, heart rate and contractile force of isolated rabbit heart

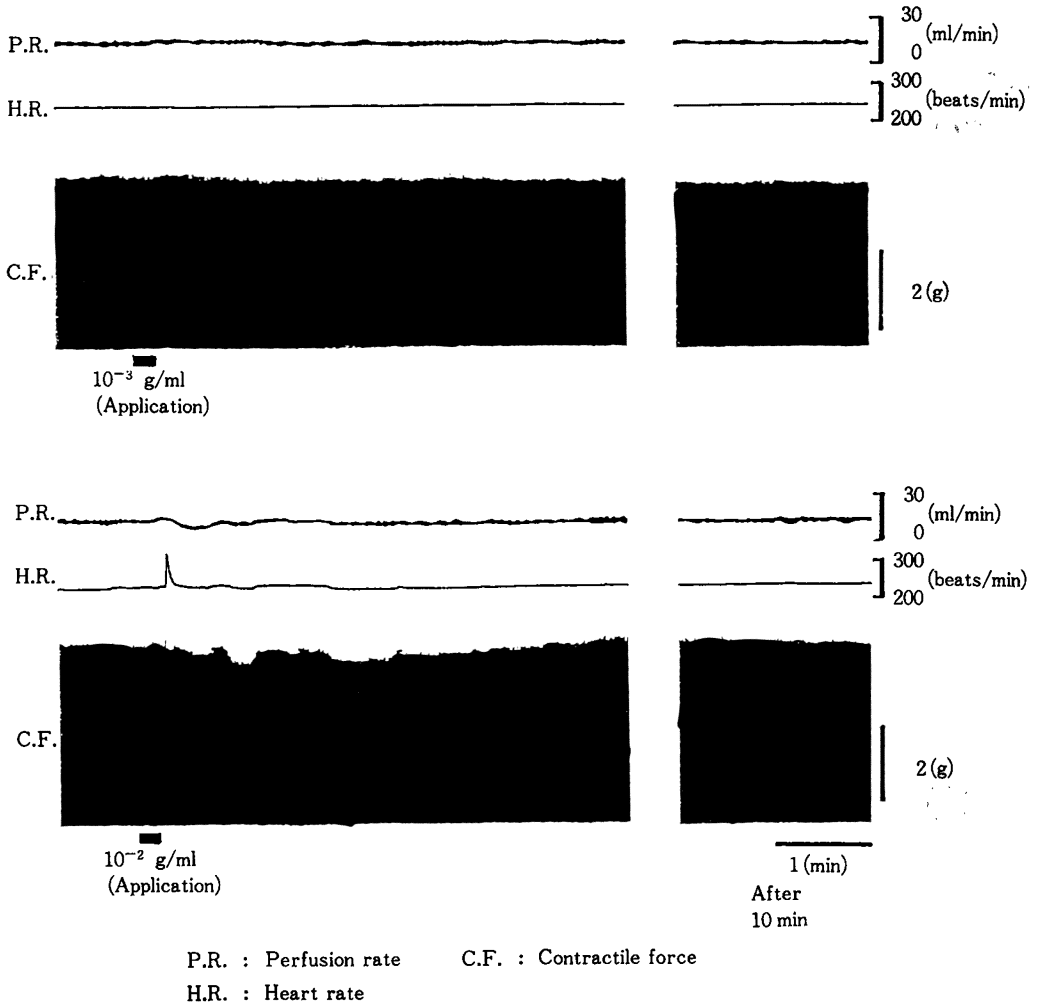


Fig. 16 Effect of TE-031 on spontaneous contraction of isolated rat uterus

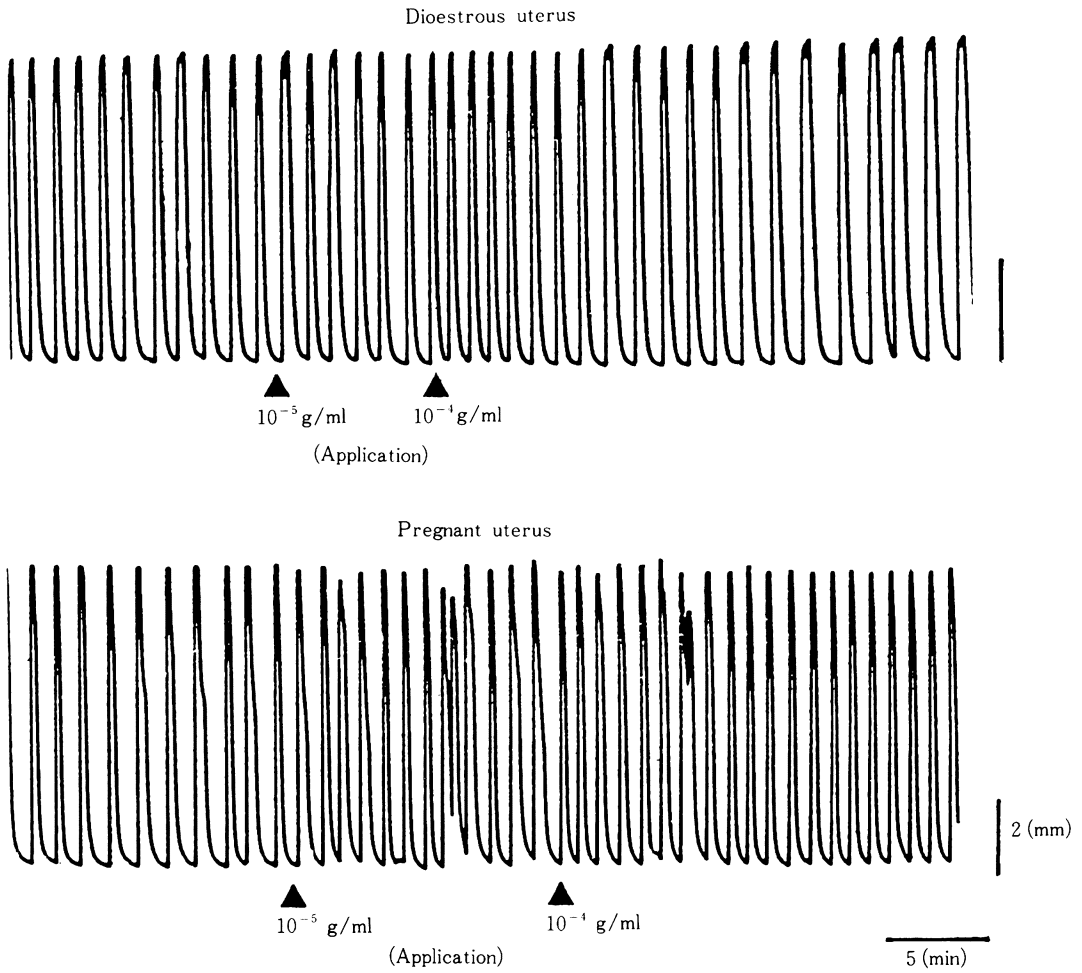


Table 10 Effect of TE-031 on oxytocin-induced contraction of rat isolated uterus

Concentration of TE-031 (g/ml)	% of control contraction	
	Dioestrous uterus	Pregnant uterus
$10^{-5}$	$95 \pm 4$	$95 \pm 2$
$10^{-4}$	$89 \pm 8$	$64 \pm 12$

Mean  $\pm$  S.E. (n=4~5)



Fig. 17 Effect of TE-031 on spontaneous contraction of rabbit ileum strip

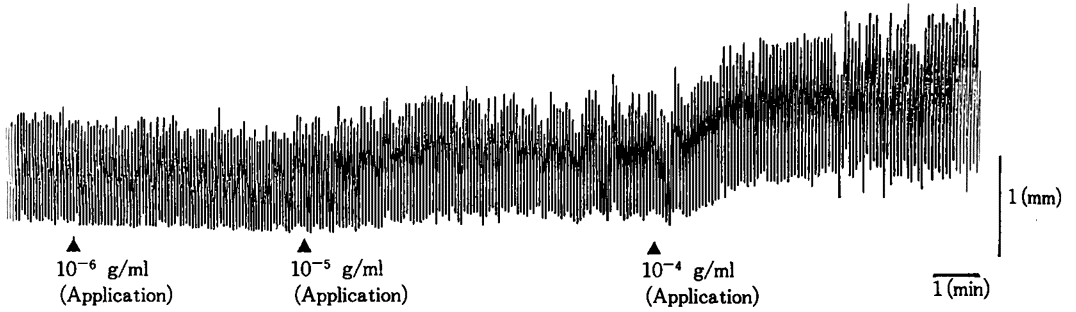


Fig. 18 Effect of TE-031 on acetylcholine-induced contraction of guinea pig isolated ileum

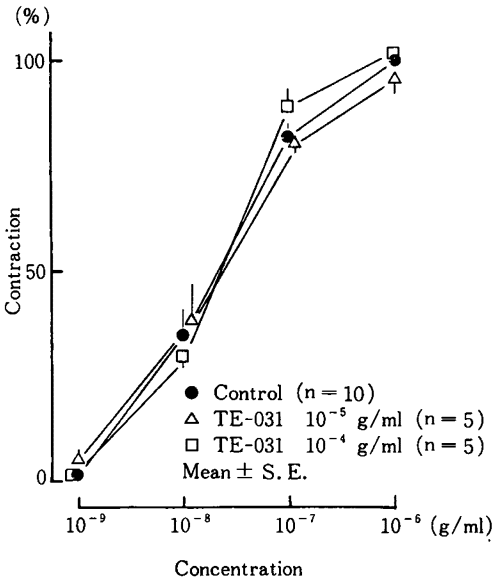


Fig. 19 Effect of TE-031 on histamine-induced contraction of guinea pig isolated ileum

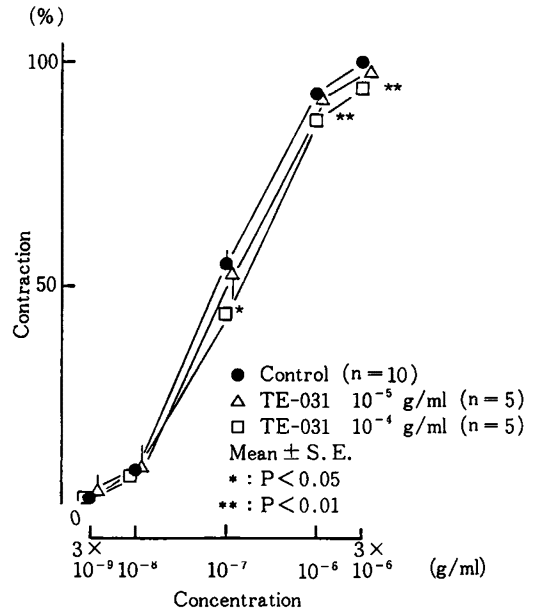


Table 11 Effect of TE-031 on B<sup>2+</sup>-induced contraction of guinea pig isolated ileum

Concentration of TE-031 (g/ml)	% of control contractions
10 <sup>-5</sup>	98 ± 5
10 <sup>-4</sup>	93 ± 5

Mean ± S.E. (n=4)

域でわずかに増加させた(Fig.21)。

#### 4) 摘出輸精管に対する作用

TE-031は、 $10^{-5}$  および  $10^{-4}$  g/ml の濃度で、モルモット輸精管の noradrenaline ( $3 \times 10^{-6}$  g/ml) による収縮に明らかな影響を与えなかった(Table 12)。

#### 5) 摘出胃に対する作用

TE-031は、 $10^{-5}$  および  $10^{-4}$  g/ml の濃度で、ラット胃条片の serotonin ( $10^{-7}$  g/ml) による収縮にほとんど影響を与えなかった(Table 13)。

#### 6) 摘出大動脈に対する作用

TE-031は、 $10^{-5}$  g/ml の濃度では、ウサギ大動脈条片の noradrenaline および KCl による収縮に対し影響を与えなかった。 $10^{-4}$  g/ml では、低濃度の noradrenaline による収縮と、高濃度の KCl による収縮を軽微に抑制した(Fig.22, 23)。

#### 5. 末梢神経系に対する作用

##### 1) 局所麻酔(表面麻酔)作用

TE-031の点眼投与は、1, 3 および 10 mg/eye の用量では、モルモットの角膜反射に影響を与えなかった。

##### 2) 局所麻酔(浸潤麻酔)作用

TE-031の皮内投与は 1, 3 および 10 mg/ml の濃度では、モルモットの皮膚収縮反射に対し影響を与えなかった。

##### 3) 局所麻酔(伝達麻酔)作用

TE-031は、 $10^{-4}$  g/ml の濃度では、ラット坐骨神経における活動電位の伝導に明らかな作用を示さなかった(Fig.24)。

#### 4) 横隔膜神経筋に対する作用

TE-031は、 $10^{-5}$  および  $10^{-4}$  g/ml の濃度では、横隔膜神経および横隔膜の電気刺激による横隔膜の収縮に影響を与えなかった(Fig.25)。

#### 6. その他

##### 1) 腎機能に対する作用

尿量および pH は、TE-031 10 mg/kg の経口投与により影響を受けなかった。30 mg/kg では pH が上昇し、100 および 300 mg/kg では 0~6 時間尿が有意に増量した。これらの用量でも、6~24 時間尿は有意な影響を受けなかった(Table 14)。

尿中電解質排泄については、10 および 30 mg/kg で、0~6 時間尿の  $K^+$  と  $Cl^-$  排泄量が減少し、100 mg/kg では  $Na^+$  排泄量が増加した。しかしながら、300 mg/kg の用量では、 $Na^+$ 、 $K^+$  および  $Cl^-$  値は、ほぼ対照群の値に近いものであった。6~24 時間尿では、30 mg/kg で  $K^+$  排泄量が増加したのみで、他の値は有意な変化を示さなかった(Table 15)。

##### 2) 溶血作用

TE-031は、 $10^{-4}$  g/ml の濃度では、ウサギ赤血球浮遊液に対し、溶血作用を示さなかった(Table 16)。

Fig. 20 Effect of TE-031 on histamine-induced contraction of guinea pig isolated trachea

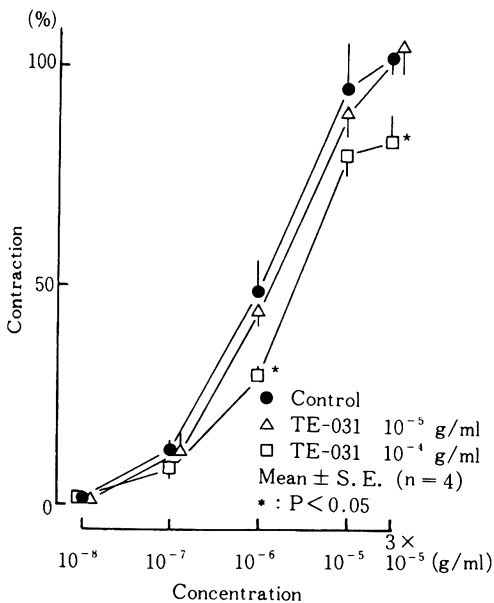
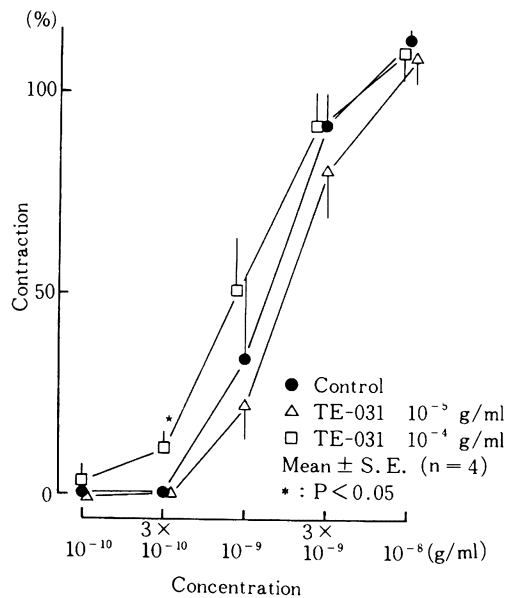


Fig. 21 Effect of TE-031 on isoproterenol-induced relaxation of guinea pig isolated trachea



## 3) 血液凝固に対する作用

## i) プロトロンビン時間

TE-031の経口投与は、100および300 mg/kgの用量では、ラットのプロトロンビン時間に明らかな作用を示さなかった。1,000 mg/kgでは、プロトロンビン時間を有意に延長した(Table 17)。

ii)  $Ca^{2+}$  再加凝固時間

TE-031は、 $10^{-4}$ g/mlの濃度では、ウサギ血漿の $Ca^{2+}$  再加凝固時間に影響を与えなかった(Table 18)。

## 4) 胆汁分泌に対する作用

TE-031の十二指腸内投与は、3および10 mg/kgでは、ラットの胆汁分泌量に有意な影響を及ぼさなかった。30および100 mg/kgでは、胆汁分泌量は用量に依存して増加した。他方、胆汁の乾燥重量は、100 mg/kgでも対照群の値と有意な差は認められなかった(Fig. 26)。

## 5) Shay ラット潰瘍に対する作用

TE-031の十二指腸内投与は、幽門結紮による胃潰瘍に対し、100 mg/kgの用量までは影響を及ぼさなかった。300および1,000 mg/kgでは、用量に依存した抗潰瘍作用を示した(Table 19)。

Table 12 Effect of TE-031 on noradrenaline-induced contraction of guinea pig isolated vas deferens

Concentration of TE-031 (g/ml)	% of control contractions
$10^{-5}$	102 ± 3
$10^{-4}$	106 ± 5
Mean ± S.E. (n=4~5)	

Table 13 Effect of TE-031 on serotonin-induced contraction of rat isolated fundus

Concentration of TE-031 (g/ml)	% of control contractions
$10^{-5}$	105 ± 3
$10^{-4}$	101 ± 1
Mean ± S.E. (n=4)	

Fig. 22 Effect of TE-031 on  $K^+$ -induced contraction of guinea pig isolated aorta

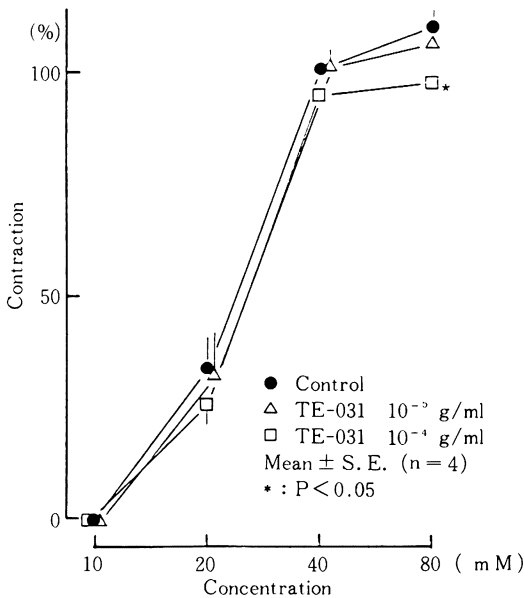


Fig. 23 Effect of TE-031 on noradrenaline-induced contraction of guinea pig isolated aorta

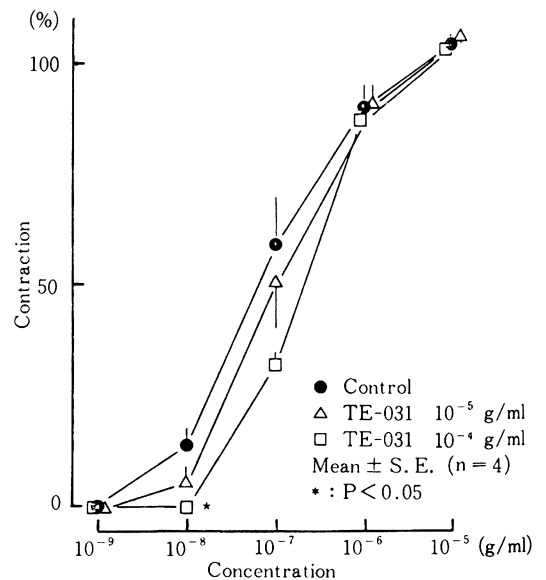


Fig. 24 Effect of TE-031 on propagation of action potentials in rat isolated sciatic nerve

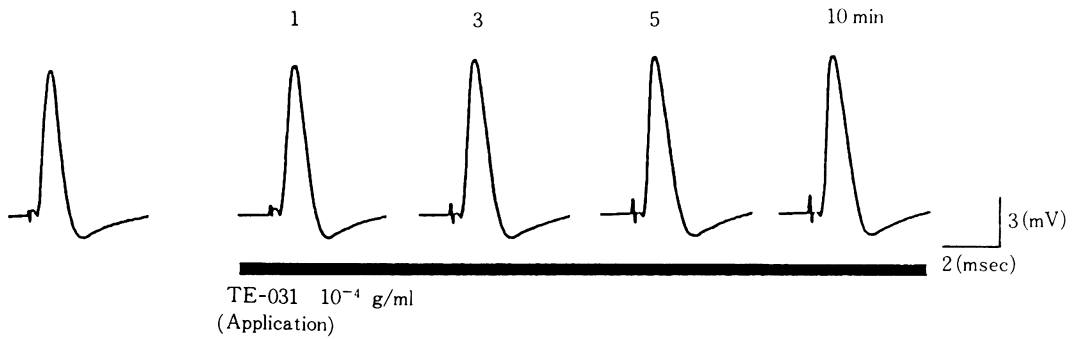
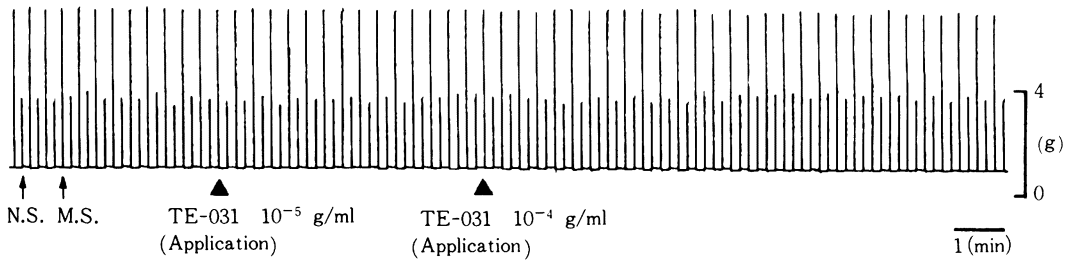


Fig. 25 Effect of TE-031 on contraction induced by nerve and muscle stimulation in rat isolated diaphragm



N.S. : Phrenic nerve stimulation

M.S. : Diaphragm stimulation

Table 14 Effect of TE-031 on urine volume and pH in rats

Drug	Dose (mg/kg)	Urine volume (ml/100g body weight)		pH	
		0~6 h	6~24 h	0~6 h	6~24 h
Control		0.81 ± 0.05	2.78 ± 0.42	5.8 ± 0.08	7.8 ± 0.41
TE-031	10	0.70 ± 0.04	2.21 ± 0.32	5.9 ± 0.10	7.6 ± 0.24
	30	0.76 ± 0.08	3.58 ± 0.20	6.2 ± 0.11*	8.1 ± 0.19
	100	1.50 ± 0.20**	2.52 ± 0.51	6.0 ± 0.08	7.7 ± 0.37
	300	1.61 ± 0.12**	2.89 ± 0.41	6.1 ± 0.07*	7.3 ± 0.16

Mean ± S.E. (n=8) \* : P&lt;0.05 \*\* : P&lt;0.01

Table 15 Effect of TE-031 on urinary excretion of electrolytes in rats

Drug	Dose (mg/kg)	Electrolyte excretion (mEq/100g body weight)					
		0~6 h			6~24 h		
		Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
Control		15.1 ± 2.6	72.0 ± 6.7	52.2 ± 5.2	455.6 ± 120.4	781.8 ± 120.4	461.2 ± 112.2
TE-031	10	12.2 ± 0.8	40.6 ± 5.0**	34.4 ± 2.6**	341.2 ± 48.9	629.2 ± 95.4	338.6 ± 44.6
	30	17.0 ± 2.3	49.8 ± 6.5*	42.5 ± 5.2	600.5 ± 79.7	1279.8 ± 92.7**	623.8 ± 90.6
	100	34.3 ± 7.9*	97.8 ± 14.9	68.7 ± 13.8	493.2 ± 105.0	880.3 ± 186.4	520.1 ± 118.8
	300	19.5 ± 2.2	72.9 ± 6.1	63.0 ± 5.3	532.7 ± 36.4	878.6 ± 68.9	578.8 ± 36.4

Mean ± S.E. (n=8) \* P&lt;0.05 \*\* P&lt;0.01

Table 16 Effect of TE-031 on red blood cells in vitro

Drug	Concentration (g/ml)	Hemolysis (%)
Control		0.68 ± 0.09
TE-031	10 <sup>-4</sup>	0.82 ± 0.02

Mean ± S.E. (n=5)

Table 17 Effect of TE-031 on prothrombin time

Drug	Dose (mg/kg)	Prothrombin time (sec)
Control		12.97 ± 0.16
TE-031	100	12.99 ± 0.08
	300	13.12 ± 0.06
	1000	13.38 ± 0.10*

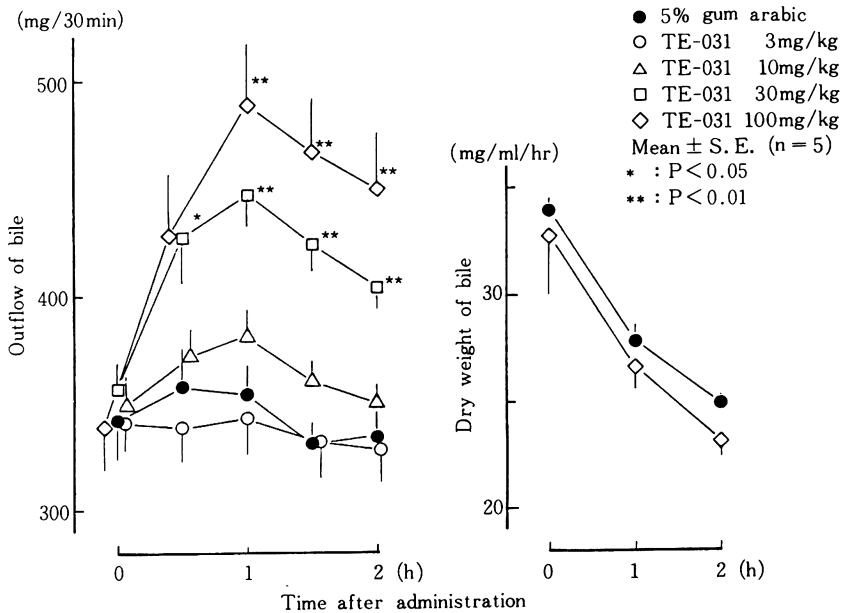
Mean ± S.E. (n=10) \* : P&lt;0.05

Table 18 Effect of TE-031 on clot formation induced by Ca<sup>2+</sup> re-addition

Drug	Concentration (g/ml)	Clotting time (sec)
Control		67.2 ± 7.3
TE-031	10 <sup>-4</sup>	67.4 ± 8.4

Mean ± S.E. (n=5)

Fig. 26 Effect of TE-031 on bile secretion in rats



### Ⅲ. 考 察

本実験の成績から、TE-031は、中枢神経系に極めて弱い抑制性の作用を高用量において持つこと、生体位の胃および腸管運動を亢進させること、摘出平滑筋には高濃度において極めて弱い抑制作用を持つこと、また比較的高用量においては、胃液および唾液分泌の抑制作用、尿量および胆汁分泌量の増加作用、循環器系に対する抑制性の作用、抗潰瘍作用、プロトンポンプ時間の軽度延長作用を有すること、および末梢神経系には作用を持たないことが明らかとなった。

マウスを用いた中枢神経系の実験において、TE-031は、300 mg/kg以上の用量の経口投与で自発運動量減少作用、および1,000 mg/kgで writhing 抑制作用を有することが示された。writhing 法については腸管平滑筋に対して作用がある場合にもみかけ上抑制が出ることもあり、また、極めて高い用量での作用であることから純粋な鎮痛作用ではないと考えられる。一般症状観察の項では、自発運動量の減少を示すような作用は認められず、本試験では、運動量の定量的解析を行っていないこと、また微妙でまぎらわしい症状の変化は採用しなかったため、上記のような不一致が生じたものと推察されるが、TE-031は筋弛緩作用も有していないことから、300 mg/kg以上の高用量における自発運動量の減少はTE-031の特異的作用とは考え難い。上記の作用の他に、ラットの場合には、TE-031は、正常動物の体温に対し300 mg/kgの用量から体温低下作用を有したが、発熱動物に対しては10 mg/kgで解熱作用を示した。lipopolysaccharide (LPS)などの pyrogen による発熱は、LPSの発熱中枢への直接作用に加え、二次的に白血球やマクロファージなどにおいて産生される内因性 pyrogen によって、その発熱が持続されるものといわれている<sup>5,6)</sup>。また、LPSなどの pyrogen による発熱作用は、蛋白合成阻害剤である cycloheximide により抑制されることが知られており<sup>7-10)</sup>、TE-031も蛋白合成阻害作用を有していることから、解熱作用が正常体温時に比較し、発熱状態に強く発現したものと考えられる。その他の中枢神経系の試験項目、筋

弛緩、睡眠増強、抗痙攣、脊髄反射、抗振戦および自発脳波には、TE-031の作用は観察されていないので、TE-031の中枢神経系に対する作用は、極めて弱いものであると考えられる。

本実験において、麻酔下のウサギにTE-031を静脈内投与した際に、胃運動の増強が観察された。生体位腸管に対しては増強がみられる例と抑制のみられる例があった。一方、麻酔下のイヌにTE-031を十二指腸内投与した実験でも、胃腸管運動が促進されること<sup>11)</sup>、および同様の作用が他のマクロライド系抗生物質のエリスロマイシン投与時にも認められることが報告されている<sup>12)</sup>。それ故、今回観察された胃運動の亢進は、エリスロマイシン系抗生物質に共通の作用と思われる。他方、摘出平滑筋においては、TE-031は低濃度では作用を示さないが、高濃度(10<sup>-4</sup>g/ml)の場合に、ラット子宮の oxytocin 収縮、モルモット回腸の histamine および Ba<sup>2+</sup>収縮、モルモット気管の histamine 収縮、ウサギ動脈の K<sup>+</sup>および noradrenaline 収縮を非特異的に軽度抑制することが明らかとなった。

マクロライド系抗生物質のロキタマイシンが、3 mg/kg以上の用量で、麻酔下のイヌにおいて血圧下降および呼吸数増加を起こすこと、および開胸イヌにおいて血圧下降、心拍数減少および心筋収縮率増加を起こすことが報告されている<sup>13)</sup>。本実験では、高用量(30 mg/kg)のTE-031を静脈内に投与した場合にのみ、麻酔下のイヌおよび開胸イヌで、血圧下降と呼吸数増加は同様に観察されたが、その際心拍数は増加し、心収縮率は減弱するという異なった結果が得られた。TE-031については、経口投与によっても検討されており<sup>11)</sup>、TE-031は麻酔下のイヌの呼吸数を増加させ、血圧を下げるが、心拍数には影響しないと述べられている。本実験と経口投与の実験での心拍数への影響の違いは、第一に投与経路の違いが考えられ、これに加えて用いた麻酔薬の違いも考えられる。本実験では、麻酔薬に chloralose と urethane を用いているのに対し、上記の報告では pentobarbital を用いている。chloralose は、pentobarbital より反射に

Table 19 Effect of TE-031 on gastric ulcer in pylorus-ligated rats

Drug	Dose (mg/kg)	Ulcer score
Control		4.2 ± 0.4
TE-031	30	4.0 ± 0.4
	100	3.8 ± 0.5
	300	1.7 ± 0.2**
	1000	0.8 ± 0.3**

Mean ± S.E. (n=6)      \*\*: P<0.01

に対する抑制が弱いことが知られており、心拍数に対する作用の不一致には、麻酔の状態も影響している可能性があると思われる。実際、種差が考慮されねばならないが、無麻酔ウサギにロキタマイシンを静脈内投与した時には、血圧下降と心拍数の増加が観察されると報告されている<sup>13)</sup>。

ロキタマイシンの血圧下降の機序として、ロキタマイシンは心拍出量を増加させるのに血圧を下げることから、血管拡張により降圧効果が起こると推察されている<sup>13)</sup>。これに対して、TE-031は、ネコ後肢血流量を増加させないこと、開胸イヌでは心収縮力抑制の時間経過と血圧下降の時間経過が似ていること、およびウサギ摘出心臓の収縮を直接抑制することから、TE-031による血圧下降は、心収縮力を抑制したために起こった可能性が高いと考えられる。心収縮力抑制作用も、*in vitro* および *in vivo* においてTE-031の高用量の場合認められるものであり、TE-031の循環器系に対する作用は極めて弱いものと考えられる。

ラットの腎機能について、尿量はTE-031 100 mg/kgの経口投与により増加したが、10および30 mg/kgでは無作用であった。一方、尿中電解質 $K^+$ 、 $Cl^-$ は10および30 mg/kgで対照群に比べ減少し、 $Na^+$ は100 mg/kgで増加したが、これらはいずれもラットの尿中電解質量の正常範囲内の値であった。また、300 mg/kgの用量では、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Cl^-$ はほぼ対照群と同様の値であったので、TE-031の $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Cl^-$ 排泄への作用はないものと思われる。

その他、TE-031はラットにおいて、胆汁分泌量を30および100 mg/kg投与時に増加させたが、胆汁乾燥重量に変化は認められなかったことから、水分分泌促進作用を示す水利胆剤と同様な機序による可能性が考えられる<sup>14)</sup>。しかしながら、水利胆剤に比較し高用量を要すること、および抗生物質としての投与量の方が少量であることを考えると、胆汁分泌促進作用は通常発現し得ないものと考えられる。また、ラットの胃液および唾液分泌抑制作用、抗潰瘍作用、プロトンポンプ時間延長作用が認められたが、これらの作用の発現には高用量を必要とするので、特に問題はないと思われる。

以上、TE-031の一般薬理作用について検討したが、比較的低用量から作用の発現する生体位胃腸管運動の亢進の他は、作用発現の認められる心循環器系、解熱および胆汁分泌においても高用量を要することが明らかとなった。胃腸管運動に対する作用はエリスロマイシン系抗生物質に認められるもので、エリスロマイシンと比較した結果、同等か若干弱いものであった<sup>11)</sup>。TE-031の抗

菌力はエリスロマイシンと同等かそれ以上であり、これらのことから、TE-031は安全性の高い抗生物質であると考えられる。

## 文 献

- 1) 長手尊俊, 杉田和彦, 沼田和生, 宮地純子, 森川悦子, 大村貞文: 新エリスロマイシン誘導体TE-031の抗菌作用について。第35回日本化学療法学会新薬シンポジウム抄録: p. 75, 1987
- 2) MORIMOTO, S.; Y. TAKAHASHI, Y. WATANABE & S. OMURA: Chemical modification of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methyl-erythromycins A. J. Antibiot. 37(2): 187~189, 1984
- 3) 吉富幸代, 吉田英生, 河野喜郎, 亀井慶子, 諏訪俊男: 新規マクロライド系抗生物質TE-031の体内動態(1)エリスロマイシンとの比較。日本薬学会, 107年会, 京都, 1987
- 4) SAWYER, C. H.; J. W. EVERETT & J. D. GREEN: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. J. Comp. Neurol. 101: 801~824, 1954
- 5) WOOD, W. B., Jr.: Studies on the cause of fever. N. Engl. J. Med. 258: 1023~1027, 1958
- 6) DINARELLO, C. A.: Endogenous pyrogens. In Fever ed. by Lipton, J. M., Raven Press, New York. pp. 1~9, 1979
- 7) BARNY, C. C.; M. J. KATCIVICH & M. J. FREGLY: The effect of cycloheximide on temperature regulations in rats. Brain Res. Bull., 4: 355~358, 1979
- 8) SIEGERT, R.; W. K. PHILLIP-DORMSTON, K. RADSAK & H. MENZEL: Inhibition of Newcastle disease virus-induced fever in rabbit by cycloheximide. Arch. Virol. 48: 367~373, 1975
- 9) YOUNG, C. W.; & M. D. DOWLING, Jr.: Antipyretic effect of cycloheximide, an inhibitor of protein synthesis, in patients with Hodgkin's disease or other malignant neoplasms. Cancer Res. 35: 1218~1224, 1975
- 10) BARNEY, C. C.; M. J. FREGLY, M. J. KATOVICH & P. E. TYLER: On the central protein mediator of fever. In Fever ed. by Lipton, J. M., Raven press, New York. pp. 111~122, 1980
- 11) 村松 信, 土田勝晴, 新井 巖, 山崎隆三郎, 金子勝義, 相原弘和: 新規マクロライド系抗生物質TE-031の消化管運動および呼吸, 心循環器系に対する作用—エリスロマイシンとの比較。未発表

- 12) ITOH, Z. ; T. SUZUKI, M. NAKAYA, M. INOUE & S. MITSUHASHI Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 : 863-869, 1984
- 13) 柴田健介, 中野 潮, 野口 優, 宗宮義典, 篠田芳樹, 大野宏士, 高柳法康 : 新 macrolide 系抗生物質 TMS-19-Q の一般薬理試験。 *Chemotherapy* 32 : 117-137, 1984
- 14) 平山千里, 中山健二 : 利胆剤, 消化器疾患の治療剤(薬剤講座第4巻)。黒川利雄監修, 三好秋馬, 亀田治男編集 : p. 134-140, *クリニックマガジン*, 東京, 1981

## GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDIES OF A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, TE-031(A-56268)

NAOKI SENO, SATOSHI NARITA, MISAKO KAKIUCHI and TOMOKO WAKAMATSU  
NRI Life Science, Kamakura

A general pharmacological study of TE-031(A-56268) was carried out and the following results were obtained.

Oral administration of TE-031 induced a decrease in spontaneous locomotor activity at more than 300 mg/kg and a depression of acetic acid-induced writhing at 1000 mg/kg in mice. In rats, oral administration of TE-031 lowered the normal body temperature at more than 300 mg/kg, and had an antipyretic effect at more than 10 mg/kg. Other effects on the central nervous system were not observed.

Intravenous administration of TE-031 enhanced spontaneous gastrointestinal movement in anesthetized rabbits at more than 1 mg/kg, but had no effect on spontaneous uterine movement in anesthetized rats at 30 mg/kg. In isolated smooth muscle, TE-031 applied at  $10^{-4}$ g/ml slightly depressed oxytocin-induced contraction of rat isolated uterus, histamine-induced contraction of guinea-pig isolated trachea, histamine- and  $Ba^{2+}$ -induced contraction of guinea-pig isolated ileum, and  $K^{+}$  and noradrenaline-induced contraction of rabbit aorta.

In anesthetized dogs, TE-031 at intravenous doses of 10 mg/kg and 30 mg/kg induced an increase in respiratory rate, transient slight decrease in blood pressure and cardiac contractile force, and a long-lasting increase in heart rate. In anesthetized cats, TE-031 at an intra-arterial dose of 10 mg/animal slightly decreased blood flow in the femoral artery. TE-031 applied at  $10^{-2}$ g/ml slightly inhibited contractile force in rabbit isolated heart.

Intraduodenal administration of TE-031 increased bile secretion, inhibited gastric juice secretion and had an anti-ulcer effect from 30, 100 and 300 mg/kg, respectively, in rats. Oral TE-031 caused an increase in urine volume; a depression of saliva secretion and prolongation of prothrombin time were observed at 100 mg/kg and 300 mg/kg, respectively, in rats.

From these results, we suggest that TE-031 has no general pharmacological effect, and is a very reliable drug.