

2-[[2-(Isobutylmethylamino)benzyl] sulfinyl]-1-H-  
benzimidazole (NC-1300-0-3) の中枢作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (前主任 君島健次郎名誉教授)

田辺恭子, 木下ゆか子, 徳吉公司, 祝部大輔, 君島健次郎

Effects of 2-[[2-(Isobutylmethylamino)benzyl] sulfinyl]-1-H-  
benzimidazole (NC-1300-0-3) on the central nervous system.

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,

Daisuke HOURI and Kenjiro KIMISHIMA

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,  
Tottori University, Yonago 683, Japan*

**ABSTRACT**

The effects of NC-1300-0-3, a new proton pump inhibitor, on the central nervous system were analyzed behaviorally and electroencephalographically in mice, rats and rabbits. NC-1300-0-3 (in large dose 1000mg/kg, p. o.) showed slight inhibitory effects on spontaneous locomotor activity and sleeping time induced by pentobarbital, but no effects on rotarod test in mice. NC-1300-0-3 (100~1000mg/kg, p. o.) showed analgesic effect significantly on phenylquinone test in mice. Moreover, NC-1300-0-3 gave no influences on the body temperature in mice and spontaneous electroencephalograph in rabbits. Based on these results obtained, NC-1300-0-3 was considered to be an agent that protective gastric mucous and inhibits proton pump with few central nervous system.

(Accepted on August 31, 1992)

近年プロトンポンプ阻害作用を持つ抗潰瘍剤として、チモプラゾール、ピコプラゾール、オメプラゾールなどが報告され<sup>5)</sup>、臨床使用されている。今回我々はチモプラゾールの骨格を基に、同様なプロトンポンプ阻害作用 (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase inhibitor)により胃酸度の低下と胃粘膜保護作用を

バランス良く合せ持ち、攻撃因子と防御因子の両面に作用する新しい作用形態の抗潰瘍剤といわれる<sup>6,7)</sup>2-[[2-(Isobutylmethylamino)benzyl]sulfinyl]-1-H-benzimidazole (NC-1300-0-3, 日本ケミファ, 図1) 入手の機会を得たので、その中枢神経系に対する作用について検討を加えた。

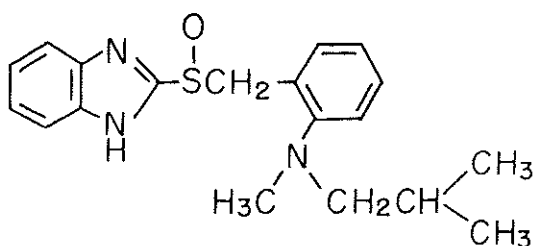


図1. NC-1300-0-3 の化学構造

## 実験方法

### 実験動物：

雄性のICR系マウス（6～9週齢），雄性のSD系ラット（8週齢）および体重2.5～3.5kgの雌雄の成熟ウサギ（日本白色種）を使用した。これらの実験動物は室温 $22 \pm 3$ ℃で飼育及び実験を行った。飼料は日本クレア製飼育用固型飼料（CE-2，CR-2）を水道水とともに自由に摂取させ，明暗期の設定は行わなかった。

### 実験方法：

#### 1) 一般症状の観察

被験薬のNC-1300-0-3を1群10匹のマウスに100，300および1000mg/kg，1群3匹のラットおよびウサギには100および300mg/kgを経口投与し，その全身症状を6時間後まで観察した。

#### 2) 自発運動量の測定

感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置（Animex activity meter, Farad Electronics, Sweden）を用い，1群6匹の雄性マウスを計12群使用し，プラスチック製ケージ（35×22×21cm）に入れて90分間馴れさせたのち，被験薬の100，300および1000mg/kgを経口投与して，6時間後までの自発運動量を経時的にカウントさせた。

#### 3) 回転棒試験（rotarod test）

直径3cm，毎分16回転する回転棒を用い，実験前日までの3回の試行で毎回1分間以上落下しなかったマウスを選んでおく。このマウスを1群10匹として4群用い，対照群と被験薬の100，300および1000mg/kgを経口投与してその影響を6時間後まで調べた。

#### 4) 睡眠増強作用

川崎<sup>2)</sup>の方法に準じて1群10匹のマウス計4群を用い，対照群（1% metolose）及び被験薬の各量を内服60分後にpentobarbital sodium 40mg/kg

腹腔内注射し，正向反射の消失を指標として睡眠の開始時間及び持続時間に対する影響を調べた。

またラットの睡眠増強作用についても調べた。すなわち1群6匹として計4群を用い，対照群のほか被験薬の30，60および100mg/kg経口投与して60分後にpentobarbital sodium 30mg/kg腹腔内注射し，マウスと同様に正向反射の消失を指標として睡眠の開始時間および持続時間に対する影響を調べた。

#### 5) 鎮痛作用（phenylquinone 法）

Siegmund<sup>3)</sup>の方法に従い，マウスを1群10匹として4群を用い，対照群および被験薬の100，300および1000mg/kg投与60分後に0.02% phenylquinone水溶液の20ml/kgを腹腔内注射し，直後から15分間の特異なストレッチング姿勢（stretching posture）の発現率（%）と1匹当たりの回数を観察記録した。

#### 6) 正常体温の測定

1群10匹のマウス4群を用い，対照群および被験薬の100，300，1000mg/kg経口投与し，マウス用サーミスター温度計を使用して直腸温を3時間後までと6および24時間後に測定した。

#### 7) 自発脳波植込みと記録法

成熟ウサギを用い，pentobarbital sodium 25～35mg/kg腹腔内投与による麻酔を行い，脳定位固定装置に固定し，直径0.25mmの絶縁ステンレス線を2本より合わせた双極電極をGangloff and Monnier<sup>4)</sup>（皮質）およびSawyer<sup>5)</sup>（皮質下）の脳図譜を基準として，皮質3ヵ所（前頭部，頭頂部，後頭部）および皮質下4ヵ所（視床正中核，視床下部，中脳網様体，背側海馬）に植込み，手術後約1週間たち全身状態の回復するのを待って実験に供した。脳内各部の電気活動はこれらの電極よりペン書き8誘導脳波計に導き，毎秒1.5cmの速度で記録した。電極植込みウサギは1群2匹を用い，被験薬は100および300mg/kgを経口投与した。

#### 8) 使用薬物および投与方法

被験薬のNC-1300-0-3は水に溶けないため1% metolose懸濁液として，マウス，ラットは体重kg当たり10ml，ウサギには体重kg当たり1～2mlを経口投与した。最大作用時は60分とした。対照群には1% metolose液を被験薬と同量経口投与した。

その他pentobarbital sodium（ダイナボット），

phenylquinone(シグマ)を用いた。

#### 9) 統計処理

得られた実験値は平均値±標準誤差で表し、有意差の検定にはStudent t-検定を用いた。

### 実験結果

#### 1) 一般症状の観察

##### a) マウス

1ℓのビーカーに1匹ずつ入れて被験薬を100, 300および大量の1000mg/kg経口投与して、対照群(10匹)と比較しながら一般症状を観察した。100および300mg/kg応用では、対照群と同様で6時間後まで全く変化は認められなかった。1000mg/kg投与群では30分後頃から約3時間にわたってうずくまったり、対照群と比べて動きがやゝ少なく、わずかに鎮静を示した。

##### b) ラット

ラット用飼育ケージに1群3匹ずつ入れて被験薬の100および300mg/kg経口投与し、6時間後まで観察したが、全く変化は認められなかった。

##### c) ウサギ

被験薬の100および300mg/kg経口投与し、ウサギ用飼育ケージに1匹ずつ入れて、または時々ケージより外に出し床を歩かせながら6時間後まで観察したが、全く変化は認められなかった。

#### 2) 自発運動量に及ぼす影響

Animexによるマウスの自発運動量の測定は、対照群とNC-1300-0-3の各用量ごとに各3群(1群6匹)の計12群用いた。図2はその1例を示したもので、NC-1300-0-3の経口投与による変化は最大量の1000mg/kg投与群を除いてほとんど認められなかった。すなわち、対照群の1% metolose液の経口投与では、内服の刺激によると思われる一時的な自発運動量の増加を示した後、休息と時々1分間当たり100カウント近い運動を6時間後まで繰り返した(図2 A)。NC-1300-0-3の100mg/kg投与群では、図2 Bに示すように2時間30分から30分間位はやや運動量が増加したが、300mg/kg投与群(図2 C)とほぼ同程度でほとんど変化はなく、1000mg/kg応用群(図2 D)のみが1.5~5時間後まで自発運動量の軽度抑制を示した。

#### 3) 回転棒試験に及ぼす影響

1群10匹のマウスにNC-1300-0-3の100, 300, 1000mg/kg経口投与し、6時間後まで経時的に1

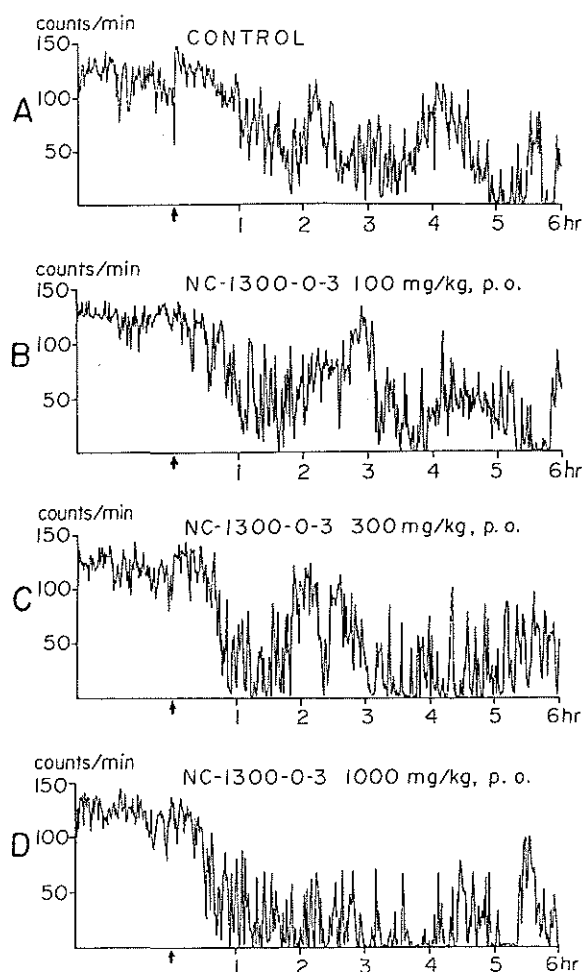


図2. マウスの自発運動量に及ぼすNC-1300-0-3の影響

A: 対照,  
B: NC-1300-0-3 100mg/kg経口投与,  
C: NC-1300-0-3 300mg/kg経口投与,  
D: NC-1300-0-3 1000mg/kg経口投与.  
縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間。

分間の回転棒試験を行い対照群と比較した。対照群と同様に全例とも6時間までの落下例はなく、影響は全く認められなかった(表1)。

#### 4) 睡眠増強作用

##### a) マウス

NC-1300-0-3の100, 300, 1000mg/kg経口投与し、60分後にpentobarbital sodium 40mg/kgを腹腔内投与すると、睡眠の開始時間は対照群と比べ有意差はなく影響は認められなかったが、持続時間は対照群の平均53.2±9.3分に対して、100mg/kg投与群で64.9±3.1分、300mg/kgで69.2±4.7分、1000mg/kgで90.0±7.9分となり、大量投与群で有

表1. マウスの協調運動(rotarod test)に及ぼすNC-1300-0-3の影響

用量 (mg/kg)	例数	落下例数							
		0.5	1	1.5	2	3	4	5	6時間
対照	10	0	0	0	0	0	0	0	0
100	10	0	0	0	0	0	0	0	0
300	10	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	10	0	0	0	0	0	0	0	0

表2. マウスのpentobarbital睡眠作用に及ぼすNC-1300-0-3の影響

用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分, 平均±S. E.)	
		開始	持続
対照	10	4.1±0.4	53.2±9.3
100	10	5.5±0.5	64.9±3.1
300	10	3.9±0.3	69.2±4.7
1000	10	4.2±0.3	90.0±7.9**

\*\*p<0.01

表3. ラットのpentobarbital睡眠作用に及ぼすNC-1300-0-3の影響

用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分, 平均±S. E.)	
		開始	持続
対照	6	3.8±0.5	52.4±6.6
30	6	3.0±0.3	60.8±7.1
60	6	3.5±0.5	82.2±24.7
100	6	3.5±0.5	70.5±14.9

(有意差なし)

意 (p<0.01) に延長し, 睡眠増強作用が認められた (表2).

#### b) ラット

NC-1300-0-3の30, 60および100mg/kg経口投与し, 60分後にpentobarbital sodium 30mg/kgを腹腔内投与すると睡眠の開始時間は対照群と比べてほとんど差はないが, 持続時間は対照群の平均52.4±6.6分に対して, 30mg/kg投与群で60.8±7.1分, 60mg/kgで82.2±24.7分, 100mg/kgで70.5±14.9分となり, 用量に比例してはいないがわずかに睡眠時間の延長傾向がみられたが, いずれも有意差は認められなかった (表3).

#### 4) phenylquinone法による鎮痛作用

1群10匹のマウスにNC-1300-0-3の100, 300および1000mg/kgの各量を経口投与し, 60分後に

表4. マウスの鎮痛作用 (phenylquinone 法) に及ぼす NC-1300-0-3 の影響

用量 (mg/kg)	例数	st. 発現率 (%)	1匹当りの
			st. 回数
対照	10	100	42.8±3.1
100	10	80	17.1±4.0**
300	10	80	15.8±3.3**
1000	10	90	26.3±4.2**

\*\*p<0.01

st. : stretching postureストレッチング姿勢.

phenylquinone投与によるストレッチング姿勢の消失を指標に鎮痛作用を調べた. 結果は表4に示すごとく被験薬投与群の1, 2匹にストレッチング姿勢が発現しなかったが, 1匹当たりの回数では対照群の42.8±3.1回に比べて100mg/kg投与群では17.1±4.0, 300mg/kg投与群では15.8±3.3, 1000mg/kg投与群では26.3±4.2となり, すべて対照群に比べて有意 (p<0.01) に減少し鎮痛作用が認められた.

#### 6) 体温に及ぼす影響

マウスを1群10匹として4群を用いた. 被験薬の100, 300および1000mg/kg経口投与し, 3時間までと6および24時間後の直腸温を経時的に測定した. 対照群および薬物投与群とも6時間後まではわずかに体温低下を示すものの, NC-1300-0-3投与群の平均体温を対照群と比べてみるといずれも有意な体温変化は認められなかった (表5).

#### 7) 自発脳波に及ぼす影響

1群2匹のウサギを用いてNC-1300-0-3の100および300mg/kgを経口投与し, 自発脳波に対する影響を検討した. 投与直後より3時間後まで記録したが, 全ての例で脳波にはほとんど変化がなく影響は認められなかった. 図3に300mg/kg応用の1例を示した.

表5. マウスの正常体温に及ぼす NC-1300-0-3 の影響

用量 (mg/kg)	例数	体 温 ( °C , 平均±S.E.)						
		投与前	30分	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
対 照	10	38.1±0.7	36.7±1.7	36.6±1.4	35.8±2.0	35.4±1.9	34.8±1.5	37.0±1.2
100	10	38.0±0.5	36.6±1.0	35.9±1.0	36.5±1.2	35.5±1.4	35.8±2.6	36.9±1.8
300	10	37.4±1.0	36.3±1.4	35.5±1.4	36.1±1.1	34.8±2.1	35.1±1.2	36.5±0.9
1000	10	37.4±2.7	36.4±0.8	35.8±1.4	35.8±1.2	35.1±1.3	34.6±1.5	36.4±1.0

(有意差なし)

考 察

今回の実験はNC-1300-0-3の中樞作用について検討を加えたものであるが、マウスの自発運動量に対しては大量(1000mg/kg)投与によってのみ軽度抑制、マウスの協調運動(rotarod test)には無影響、マウスの睡眠作用に対しては大量投与群のみが睡眠持続の延長を示したが、ラットの場合は持続延長の傾向を示したものの有意差はなく、phenylquinone stretchingに対しては有意の抑制、マウスの正常体温に対しては影響を与えず、ウサギ自発脳波に対しても影響なし、という結果が得られた。

これらの結果を、同様なプロトンポンプ阻害作用を持つ抗潰瘍薬のomeprazoleの中樞作用(西森ら<sup>4)</sup>)と比べてみると、omeprazoleでは1,10および100mg/kg経口投与によりマウスの自発運動量は10mg/kg経口投与で150分後有意の増加が認められたこと、ラットの抗apomorphine作用で100mg/kg経口投与の1例に常同行動が抑制されたことが目立った作用で、その他イヌにおいてomeprazole 100mg/kg経口投与により3例中2例に嘔吐を認めているが、マウスの回転棒試験, thiopentalによる麻酔増強作用, 酢酸writhing法やHaffner法による鎮痛作用, 抗けいれん作用, ラットのカタレプシー惹起作用, ウサギの体温や脳波などに対して影響は認められていない。このようなomeprazoleの中樞作用と今回のNC-1300-0-3の結果を比較検討してみると、NC-1300-0-3では今回使用した薬用量がマウスでは100, 300および1000mg/kg, ラットでは30, 60および100mg/kg, ウサギは100および300mg/kgとラットを除いて西森ら<sup>4)</sup>の報告(大量で100mg/kgまで)に比べてはるかに大量を用いての実験であったことから、omeprazoleのそれに比べてNC-1300-0-3の中樞

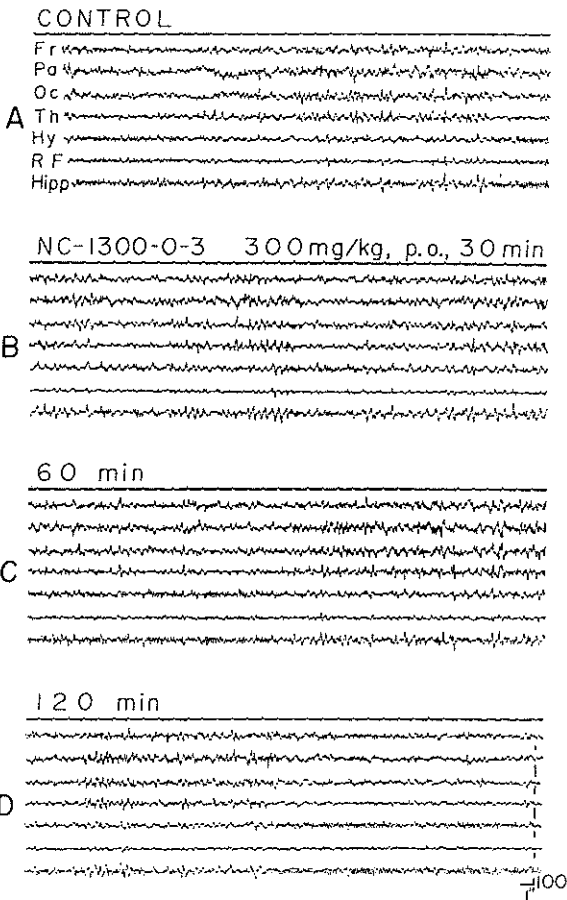


図3. ウサギの自発脳波に及ぼす

NC-1300-0-3の影響

- A : 対照,
  - B : NC-1300-0-3 300mg/kg経口投与 30分後,
  - C : 60分後,
  - D : 120分後.
- 誘導は上から皮質3ヵ所(前頭部, 側頭部, 後頭部)と視床, 視床下部, 中脳網様体, 海馬.

作用は明らかに少ないものといえよう。

しかも、その臨床使用量と対応すると考えられるNC-1300-0-3の30~100mg/kgという用量で陽性に出たのはphenylquinone testで認められた弱い作用のみであることを考えると、本薬の中樞作用はほとんど無いが、あったとしてもほとんど顧慮する必要のない軽度のものと考えられる<sup>3)</sup>。

#### 文 献

- 1) Gangloff, H. and Monnier, M. (1957). The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhiencephalon in the unanesthetized rabbit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9, 43-58.
- 2) 川崎洋助 (1957) : 電撃けいれんによる抗てんかん薬の研究. *米子医学雑誌* 8, 234-258.
- 3) 日本ケミファ資料 (1988), NC-1300-0-3の概要.
- 4) 西森司雄, 森野久弥, 西村敬治, 土山道夫, 左近上博司, 中西順一, 木村恵人, 中出治美, 長谷川薫, 小松正美, 小野隆治, 芳賀慶一郎 (1988). オメプラゾールの一般薬理作用. *基礎と臨床* 22, 219-236.
- 5) 岡部 進 (1986). プロトンポンプ阻害薬の胃液分泌および消化性潰瘍に対する効果. *日本薬理学雑誌* 87, 351-360.
- 6) Okabe, S., Akimoto, Y., Yamasaki, S. and Kuwahara, K. (1991). Effects of a new benzimidazole derivative, NC-1300-0-3, on gastric secretion and gastroduodenal lesions in rats. *Japan J Pharmacol* 55, 477-491.
- 7) 岡野 晃, 高橋春樹, 久米由美, 三森功子, 庄野紀子, 董 秀芸, 佐藤 弘, 森 治樹. (1991). プロトンポンプインヒビター (NC-1300-0-3) のラット実験潰瘍に及ぼす影響. *胃分泌・研究会誌* 23, 21-24.
- 8) Sawyer, C. H., Everett, J. W. and Green, J. D. (1954). The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* 101, 801-824.
- 9) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc Soc Exp Biol Med* 95, 729-731.