

クロルプロマジンの薬理作用の多様性*

山 辺 茂

1. まえがき

トランクライザー (major tranquillizer, 静穏薬なる訳語がある) として広く用いられているクロルプロマジン (chlorpromazine, CPZ と略記する) はもともと図1に示すように、抗ヒスタミン剤の一つであるベンゾジオキサン誘

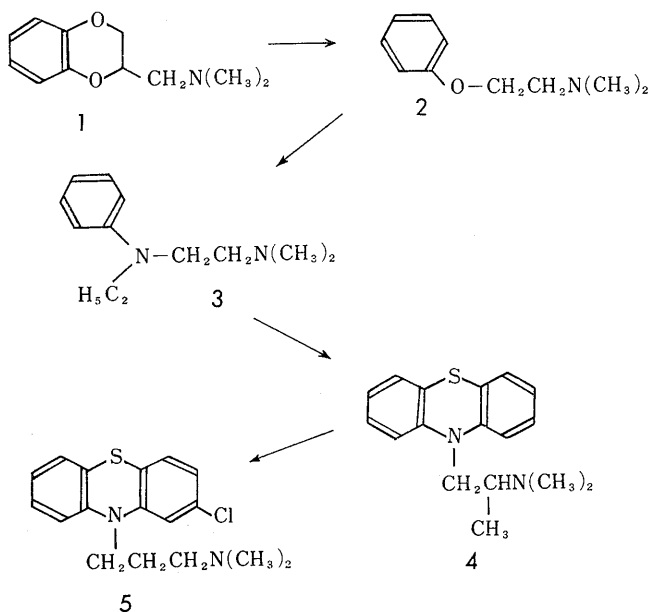


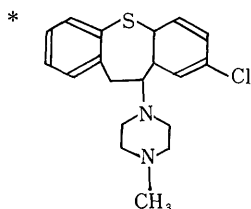
図1 クロルプロマジン誕生の経路

* 本論文の要旨は University of London, Royal Free Hospital School of Medicine における特別講義として公表した(1975).

導体（構造式 1）からプロメタジン（4）を経てつくられたものであって、プロメタジンのもつ著しい鎮静性の副作用を強調するようにフランスの Rhone-Poulenc 社の研究者たちによって創案されたものである。したがって CPZ(5) が現在の精神薬理学におけるテストによると、表 1 に示したような多くの薬理作用をもっていることはそれほど意外ではないけれども、薬理作用の多様性の好例といえる。

表 1 CPZ とオクトクロセピンの薬理作用の比較

化合物	麻酔増強作用 [バルビツレート] ED ₅₀ (mg/kg)	抗アモル フィン作用 ED ₅₀ (mg/kg)	条件反射抑制 作用 ED ₅₀ (mg/kg)	抗エピネフリン作 用[イヌ血圧] ED ₅₀ (mg/kg)
CPZ	1.0	24.0	4.3	0.067
octoclo- thepin *	0.31	3.16	0.74	0.009



Szent-Györgyi⁽²⁾ が興味をもって指摘しているように、CPZ は広い投与量の範囲内 (8.5~140 mg/kg) でネズミの基礎代謝を同じ程度 (約 1/2) に抑制する。1.2g の体重を 1ml の水に等しいと仮定すれば上記の濃度範囲は $0.44 \times 10^{-4} \sim 7.3 \times 10^{-4} M$ となるが、CPZ のリン光がみとめられるのもほぼこの範囲であることも注目される。このように三重項状態が準安定なことは、CPZ が生体エネルギーの伝達体としても適格なことを示している。

CPZ のもう一つの重要な性質にフリーラジカル (CPZ \cdot) の形成がある。UV 照射などの物理的方法、Ce(SO₄)₂ 酸化による化学的方法、および H₂O₂-peroxidase 系による酵素的酸化法によって CPZ は赤紫色を呈するが、これは図 2 のように 1 電子放出による CPZ \cdot の形成にもとづく。ただしこの CPZ \cdot

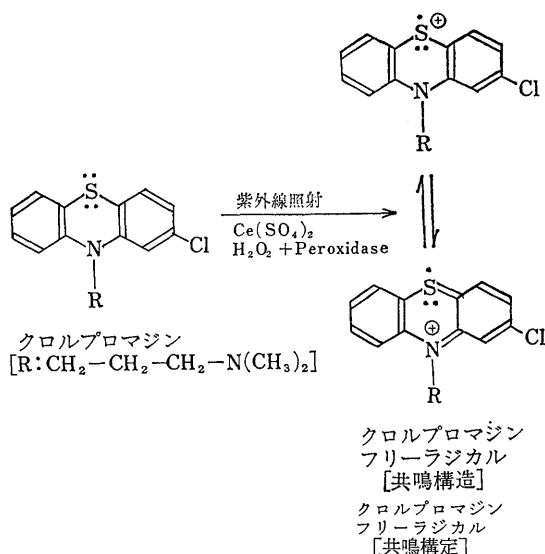


図2 クロルプロマジン (CPZ) からその
フリーラジカル (CPZ[•]) の形成

は弱酸性 (pH5.5) 以上のメジウムにおいて不安定であるが、酵素的方法では中性水溶液でも一応その形成を実測することができる。

Akera と Brody⁽³⁾ の研究によれば、この CPZ[•] は ATPase に対する阻害活性が CPZ そのものより 100 倍も大きいといわれる。最近の Goucher ら⁽⁴⁾ の研究はこれをさらに発展させたもので、CPZ からは UV 照射によって 2 種の異なるフリーラジカルがつくられること、そして alcohol dehydrogenase・lactate dehydrogenase そのほかの酸化還元酵素を強く阻害することを明らかにしている。

このように CPZ は物理化学的にも活性な分子であり、酵素化学においても多種の酵素に対する阻害活性を示し、生理化学的にはユニークな代謝抑制効果を示すから、その薬理活性はたんに向精神薬の分野だけにとどまらないであろうと想像される。この想像にみちびかれて筆者はここ数年来 CPZ の薬理活性を探索することに夢中になったのである。この小論文はこのような探索研究の成績をまとめたものであるが、同じような夢をもって実験している内外研究者の成果とも関連づけて述べてみたい。

2. 抗菌作用

抗菌作用をもつ化合物はその作用メカニズムから、細胞壁合成の阻害（ペニシリン・セファロスポリンなど）によるもの、細胞膜機能の阻害（チロジン・ポリミキシン・バリノマイシンなど）、核酸合成の阻害（アクチノマイシン・マイトマイシンなど）、リボゾーム機能の阻害（ストレプトマイシン・クロラムフェニコールなど）によるものなどに区別される。

核酸合成の阻害に関する化学療法剤を考えてみても、それらは図3に示したように分子レベルからみた作用点においてさらに区分される。たとえば、アク

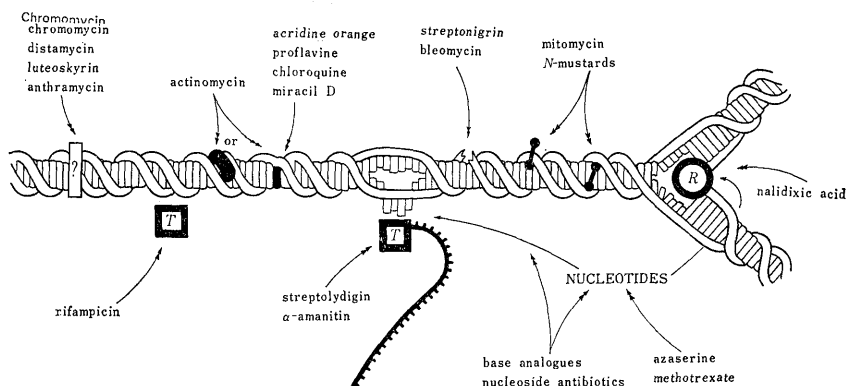


図3 核酸合成阻害によりはたらく化学療法剤の作用点

リジンオレンジ (acridine orange, AO)・プロフラビン・アクチノマイシンはDNAと結合するのに対して、リファンピシンやアマニチンはRNA polymerase と結合する。

ところで CPZ は AO と似たヘテロ三環式化合物であるから、その塩基性と相まって AO と同じように DNA 二重らせんに対して内部挿入型 (intercalation) の結合をすることが予想されるが、筆者は AO 蛍光法によってこの予想を支持することができた。AO は 426nm にピークをもつ蛍光を生じるが、高濃度の DNA の存在において内部挿入による複合体Ⅱをつくり、蛍光強度は 2～3 倍となる。この系に CPZ を加えてゆくと図4に示すように AO 蛍光は

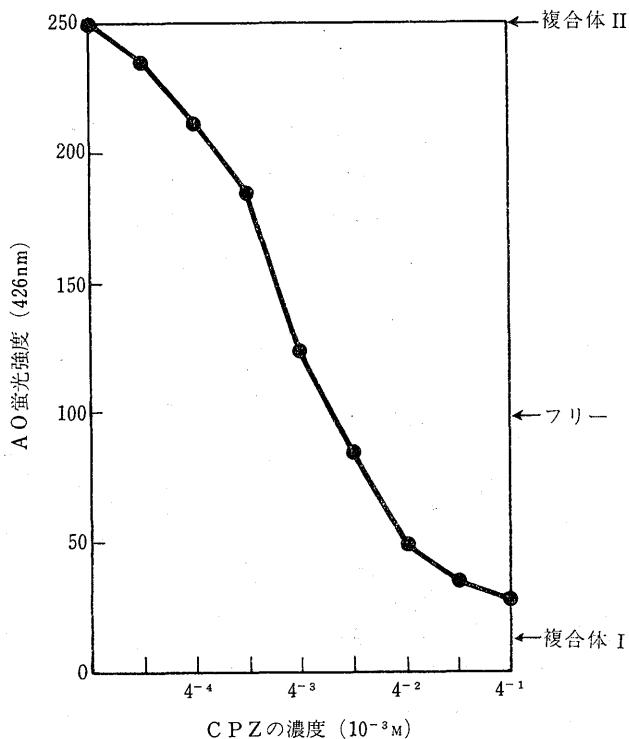
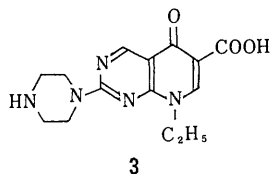
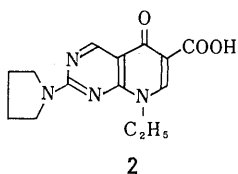
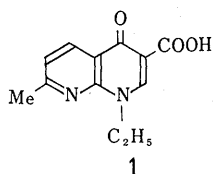


図4 AO-DNA 複合体Ⅱの蛍光に及ぼすCPZの効果
 AO: $0.625 \times 10^{-5} M$ DNA: $1.39 \times 10^{-4} M$ (phosphate 値) pH 7.0

表2 CPZ と NA 類の抗菌活性の比較

化合物	構造式 No.	MIC ($\mu g/ml$)			
		<i>Stoph. aur.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Shig. flex.</i>	<i>Pseud. aerug</i>
CPZ	—	30	30	100	>100
NA	1	100	1	3	100
PA	2	10	1	10	100
PPA	3	30	1	1	10



漸減し、ついには複合体 I (AO が DNA の外側に結合したもの) の値に近づく。したがって CPZ が DNA と内部挿入型の結合をすることが推定できると同時に、AO と同じように抗菌作用を示すのではないかと考えられた。表 2 は各種微生物に対する抗菌力の *in vitro* テストの成績である。表に示してある nalidixic acid (NA) と比べれば劣るけれども、中程度の抗菌活性をかなり広い菌種にわたって CPZ が示していることは興味ぶかい。

次に CPZ が DNA 結合にもとづいて抗菌作用をするのか、ということが

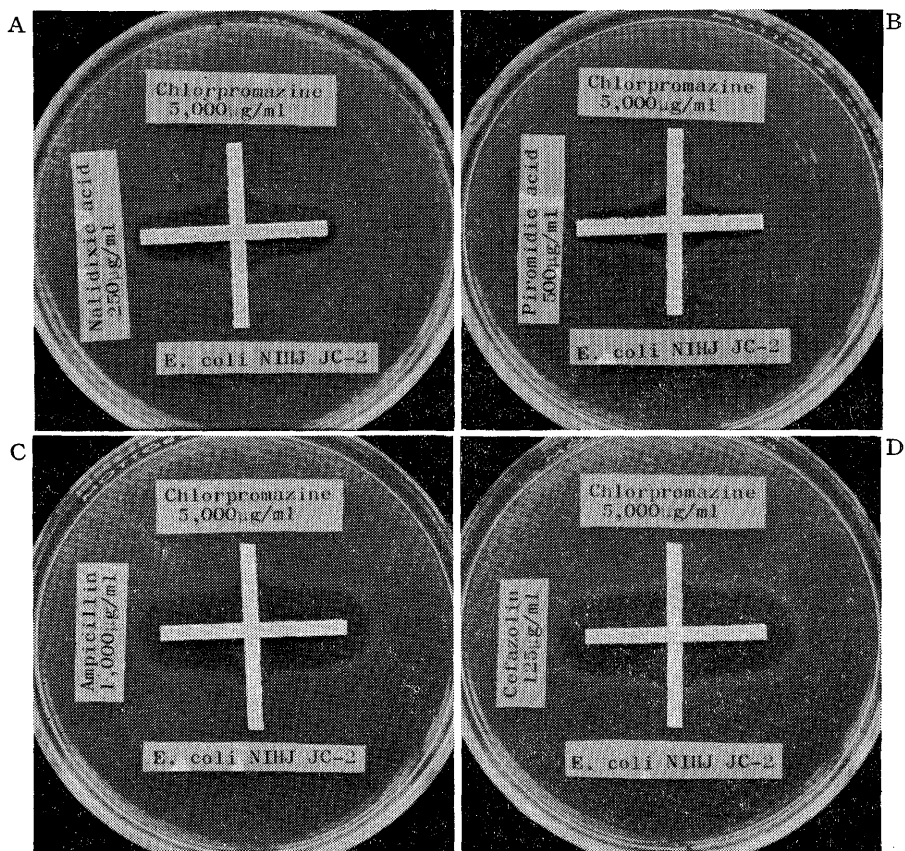


図 5 Dye の方法による CPZ と PA・ABPC・CEZ との結合効果 (相乗作用) および PA 対 OPH の拮抗作用

(A) CPZ 対 PA, (B) CPZ 対 ABPC, (C) CPZ 対 CEZ, (D) PA 対 OPH

問題である。筆者らは Dye の十字形濾紙片-寒天拡散法⁽⁸⁾ (filter paper strip-agar diffusion method) によってこれを間接的に実証することができた。図5はその実験例である。一方の濾紙片(5×50mm)に基準薬として CPZ をしませておき、対片にテスト薬としてピロミド酸 (piromidic acid, PA), アンピシリン (ampicillin, ABPC), およびセファゾリン (cefazolin, CEZ) をしませて十字形に寒天培地上にセットする。24hr 後の *E. coli* の増殖阻止帯の形を接写撮影する。双方の濾紙片から拡散してきた抗菌剤の結合効果 (combination effect) は交差点付近の阻止帯の形から判定できるが、CPZ の場合にはその抗菌力が弱いので基準片の周囲には阻止帯がみとめられない。したがって、対片の阻止帯の交差点付近の“ふくらみ”は明らかに結合効果が相乗作用 (synergism) であることを示している。この“ふくらみ”が PA・ABPC・CEZ のすべてについてみとめられるのは興味ぶかい。PA は NA と同じく DNA とは直接結合しないし、ABPC および CEZ は前述したように細胞壁の生合成阻害によってはたらくから、本法でみとめられた相乗作用は CPZ の作用メカニズムがこれらとは異なっていること、すなわち DNA 結合によることを間接に証明しているといえよう。なお図の写真Dは拮抗作用 (antagonism) の一例として PA に対して 1,10-フェナントロリン(OPH) の結合効果をテストしたものである。電子伝達系に対して PA は加速的効果をもち OPH は抑制的にはたらくので、両者の抗菌力の間にも拮抗が成立するものと考えられる。

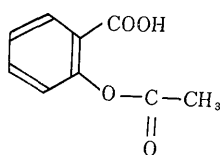
3. 抗炎症作用

抗炎症剤の作用メカニズムはまだ決定的には解明されていないけれども、炎症 (inflammation) の生化学がかなり進歩をして来たのに伴い、可能性の大きい説明がいくつか提出されている。すなわち結合組織 (ムコ多糖など) の生合成⁽¹⁾の阻害、プロスタグランジンの生合成の阻害、酸化リン酸化 (oxidative phosphorylation) のアンカプリングなどである。

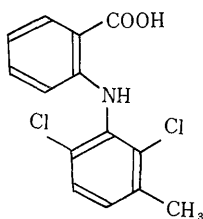
なるほど表3に示したスイス CIBA-GEIGY 社の Krupp の実験成績⁽¹⁰⁾から明らかなように、抗炎症剤はプロスタグランジンの生合成を阻害するが、これを分子生化学のレベルで追求してゆけば、結局はこの生合成に必要なエネルギー

表 3 抗炎症剤のプロスタグランジン合成阻害と薬理治性の比較

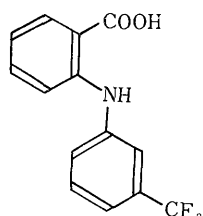
抗炎症剤	構造式 番号	プロスタグラン ジンの合成阻害 ID ₅₀ (μg/kg)	抗炎症活性 ED ₅₀ (mg/kg)	鎮痛活性 ED ₅₀ (mg/kg)
acetylsalicylic acid	1	600	215	165
diclofenac Na	2	0.5	1.2	4.3
flufenamic acid	3	3	12	>250
indomethacin	4	2	5.3	2.7
phenylbutazone	5	150	42	95



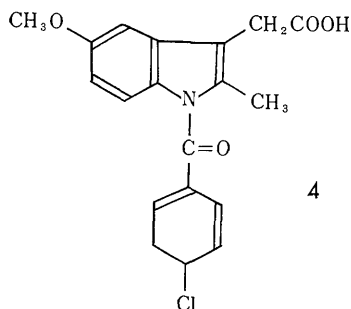
1



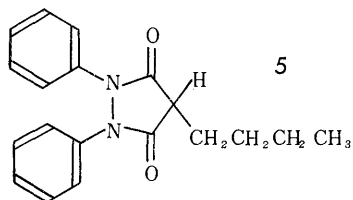
2



3



4



5

産生系あるいは転換系の抑制効果に由来するということになるかも知れない。

たしかに炎症過程において組織あるいは細胞は多大のエネルギーを消費するので、そのようなエネルギー産生系・転換系に影響を及ぼす化合物は抗炎症的にはたらく可能性は大きい。ATP-ATPase 系もこのような系の代表的なものの一つと考えられる。CPZ がこの系に対して阻害作用を示すことは上述したところであるが、筆者は抗炎症剤として用いられている化合物の中に ATPase

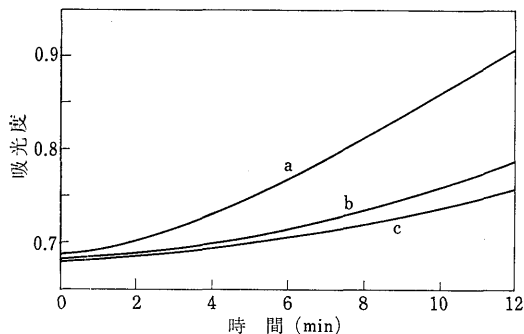


図 6 CPZ の ATPase 阻害作用

を阻害するものが多いことをみとめた。図 6 はその実験例である。⁽¹¹⁾

ATPase の酵素活性は NADH の酸化とリンクした Schwartz らの方法によった。⁽¹²⁾ すなわち図 7 に示すような三つの酵素反応を連立させることによって ADP の形成と NADH の消費が等モルでリンクされるので、系の 340 nm の吸光度の減少を経時的に追えばよい。この方法によると CPZ のほかに抗炎症剤では tiaramide が特に阻害が強い。

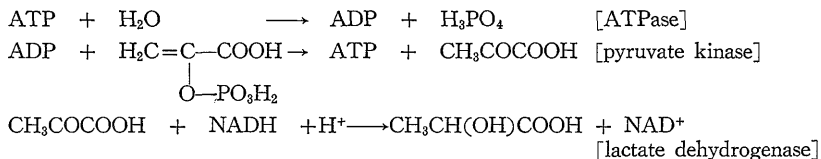


図 7 ADP の形成と NADH の消費との結合反応

以上の実験成績から、ATPase の阻害剤である CPZ に抗炎症作用がみとめられないだろうかと考えて、カラゲニン浮腫法(carrageenin oedema method)によってラット肢腫における浮腫抑制効果を測定したのが表 4 である。⁽¹³⁾ 一般の抗炎症剤の 100mg/kg 投与に対して CPZ では 25mg/kg の投与量においてかなりの浮腫抑制率を示していることは筆者の予想通りであって注目してよいであろう。

表4 CPZ の抗炎症作用の比較 [動物: ラット]

化 合 物	投与量(mg/kg)	カラゲニン浮腫抑制率(%)		
		2 hr 値	3 hr 値	6 hr 値
aspirin	200	74.5	67.1	38.3
flufenamic acid	100	73.9	65.7	44.0
phenylbutazone	100	80.9	78.7	51.9
CPZ	25	68.8	73.0	39.5
indomethacin	10	69.3	62.6	49.6

4. フリーラジカルを利用した還元能測定

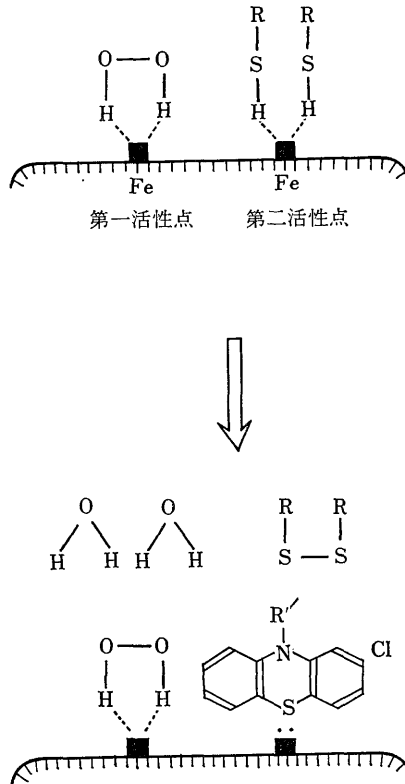



図8 (上) SH化合物の第二活性点 (peroxidase) 占拠, (下) CPZ・形成反応開始の遅延メカニズム

CPZ が peroxidase の第二基質 (H_2O_2 が第一基質である) となって酸化されるが、そのとき $\text{CPZ} \cdot$ が形成される。この反応はすみやかに起るけれども、生じた $\text{CPZ} \cdot$ の寿命も pH5 を越えると短い。筆者の実験条件で反応開始後 1.0~1.5 min で $\text{CPZ} \cdot$ の生成量はピークに達し、その後は減衰に移ってしまう。いまこの系に適当な SH 化合物または被酸化性化合物を加えたとき、もしこの化合物のほうに peroxidase に対して親和力ならびに被酸化性が大きければ、図 8 に示したように peroxidase の第一活性点および第二活性点 (いずれも Fe が存在している) はそれぞれ H_2O_2 および 2 分子の SH 化合物によって占有

表 5 各種の SH 化合物による $\text{CPZ} \cdot$ 形成遅延効果とルミノール蛍光持続効果の比較

化合物	構 造 式	CPZ・形成遅延効果(min)*	ルミノール蛍光持続効果(min)**
cysteine	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH---COOH} \\ \quad \\ \text{SH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	7.0	5.0
penicillamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}_3\text{---C---CH---COOH} \\ \quad \\ \text{SH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	—	8.0
cysteamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	7.0	5.0
glutathione	$\begin{array}{c} \text{Glu---NH---CH---CO---Gly} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	9.0	8.0
thiola	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C---CH---CONH---CH}_2\text{---COOH} \\ \\ \text{SH} \end{array}$	14.0	14.0
thiolamide	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C---CH---CONH---CH}_2\text{---CONH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	—	9.0
picolinoyl-cysteamine	 $\text{---CONH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---SH}$	19.5	—

* 反応液の組成は次の通りである。

H_2O_2 , peroxidase, SH 化合物, CPZ, 緩衝液

** 反応液の組成は CPZ の代りにルミノールを用い、その 422nm の蛍光の持続時間を測定する。

されるので、CPZ・の形成開始はその SH 化合物が優先的に完全酸化されまで遅延されることになる。⁽¹⁴⁾表 5 は生理化学的に活性な SH 化合物についての遅延効果を比べたものである。生体にもともと含まれているシステインとかグルタチオンの遅延効果が弱いのにに対して、活性作用をねらってデザインされた化合物、たとえば 2-mercaptopropionylglycine (thiola) とか、picolinoylcysteamine などの非天然分子に効果の強いものがみられる。表にはルミノール蛍光法による蛍光持続効果も併記してあるが、両者は大体よく一致している。

活性 SH 作用は放射線防御作用・糖質代謝改善・血圧降下作用・解毒作用（とくに重金属によるもの）と直接あるいは間接に関係していると考えられており、その場合 SH 基の被酸化性すなわち還元能の大きいものほど放射線防御作用などの諸作用も大きい可能性がある。thiola および picolinoylcysteamine になり著しい放射線防御作用が菅原・永田⁽¹⁵⁾によって明らかにされていることは注目されるが、それと同時にこれらの SH 化合物と被酸化性において競合している CPZ にも同じような諸効果がみられる可能性があり、今後の研究がまたれる。

5. 平滑筋収縮に対する抑制作用⁽¹⁶⁾

高濃度の K^+ (KCl を用いる) によって平滑筋が強い脱分極収縮を起すことは K^+ 収縮としてよく知られている。この K^+ 収縮は二相性で、まず一過性の phasic contraction が起り、それにつづいてやや強度の落ちた tonic contraction がかなりの時間みられる。この現象のメカニズムについてはすでにわが国の研究者たちによって詳しく調べられている。すなわち phasic contraction は K^+ の刺激により Ca^{2+} -store から多量の Ca^{2+} が遊離され、これが受動輸送されて収縮機構に作用することにもとづくのに対して、tonic contraction は膜透過性の増大を利用して能動輸送によって Ca^{2+} がメジウムから取込まれることにもとづいて起る。後者はエネルギーを必要とする過程であり、ATP-ATPase 系が主としてあずかっている。したがって ATPase の阻害剤である CPZ が tonic contraction に影響を与える可能性が考えられる。

この考えの上に立って筆者および鈴木はモルモット精管を用い Magnus 法

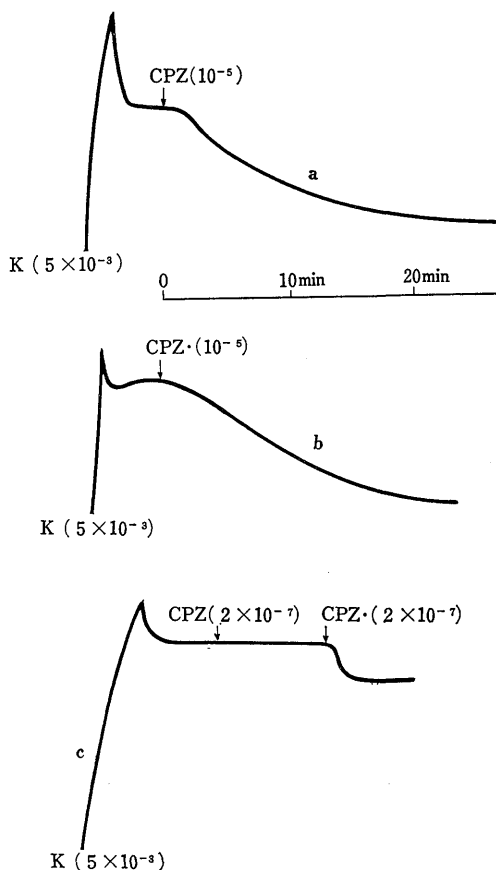


図9 モルモット精管の高濃度 K^+ による脱分極収縮に対する CPZ および $CPZ \cdot$ の効果 (Locke 液, $30^\circ C$, 濃度の単位は g/ml, pH は a と b が 7.4, c は 5.5)

によって CPZ の K^- 収縮制作用を調べ、併せて $CPZ \cdot$ になったときの作用の変化を比較した。図 9 はその実験例である。曲線 a と b は pH7.4 の収縮-時間曲線で、CPZ および $CPZ \cdot$ はともに $10^{-5}g/ml$ で収縮を抑制していることがわかる。なお $CPZ \cdot$ の形成は還流液に $Ce(SO_4)_2$ を加える方法によったが、pH7.4 ではきわめて不安定であるためにフリーラジカル形成にもとづく作用の増大は

みとめられない。曲線 c は pH を 5.5 にして CPZ・を安定化したときの例で、こんどは CPZ が 2×10^{-7} g/ml では濃度が低すぎて効果がないのに対して CPZ・は強く tonic contraction を抑制していることがわかる。

6. まとめ

これまで述べたところから明らかなように、CPZ は精神薬理学の分野だけでなく、筆者らが文献的に調査し、または実験的に測定した範囲でもかなり多くの薬理作用を示すことがわかった。薬物をその作用からみて促進性（興奮性）のものと抑制性（鎮静性）のものに大別すれば、CPZ はたしかに後者の代表例の一つといえよう。Bishun⁽⁷⁾ら が CPZ 治療患者の白血球に染色体異常をみとめていることも、細胞増殖に対する CPZ の抑制作用の現われと考えられる。今後さらに研究がすすめばもっとその多様性は見つけられるであろうし、その抑制性すなわち細胞の機能の低下作用をうまく利用すれば癌に対する治療薬としての途が開けてくることも夢ではなさそうである。

なおこの多様性の成因を分子レベルから解析することも興味のあるテーマであるが、これについては別稿で改めて論じたい。

本稿で述べた筆者らの研究実験に、試料の提供または測定などに多大の援助をしていただいた藤沢薬品中央研究所・中野 浩所長、日本ケミファ研究所・藤本康夫所長、大日本製薬総合研究所・清水当尚部長、大鵬薬品技術研究部・鈴江崇志部長、参天製薬・三田 周副社長、京都大学（医）菅原 努教授、近畿大学（医）鈴木有朋教授、CIBA-GEIGY 研究所・P. Krupp 博士に厚く感謝の意を表する。

文 献

- (1) 山辺 茂（編）：“ドラッグデザイン”，I-2 および II-8，朝倉書店（1975）
- (2) Szent-Györgyi, A. : “Bioenergetics”, Academic Press (1957)
- (3) Akera, T., Brody, T.M. : *Mol. Pharmacol.* **5**, 605 (1969)
- (4) Goucher, C., *et al.* : *Mol. Pharmacol.* **11**, 603 (1975)
- (5) Gale, E.F., *et al.* : “The Molecular Basis of Antibiotic Action”, Wiley (1972)
- (6) Yamabe, S. : *Arch. Biochem. Biophys.* **154**, 19 (1973)

- (7) 山辺 茂 : *Chemotherapy* (Switzerland) 投稿中
- (8) Yamabe, S., Shimizu, M. : The 9th Intern. Congr. Chemother., London (1975) にて発表
- (9) Dye, W.E. : *Antibiot. Ann.* **1955-6**, 374 (1956)
- (10) Ziel, R., Krupp, P. : *Int. J. Clin. Pharmacol.* (発表予定)
- (11) Yamabe, S. : 未発表データ
- (12) Schwartz, A., *et al.* : *Pharmacol. Rev.* **27**, 3 (1975)
- (13) Yamabe, S., *at al.* : 未発表データ
- (14) 山辺 茂 (編) : “分子レベルからみた生体要素と機能”Ⅱ, 南江堂 (1974) および未発表データ
- (15) 菅原, 永田 : 山辺への私信 (1975)
- (16) Yamabe, S., Suzuki, A., Matsumoto, H. : *Japan. J. Pharmacol.* **24**, 135 (1974)
- (17) Bishun, N.P., *et al.* : *Chem.-Biol. Interactions* **6**, 375 (1973)

Summary

Multiplicity of Pharmacological Activity of Chlorpromazine

Shigeru Yamabe

Chlorpromazine (CPZ), a major tranquillizer has been found to have antibacterial and anti-inflammatory activity. These newly found activities seem to be correlated with the binding to DNA and with the inhibition of ATPase, respectively.

CPZ has been found to inhibit the tonic component of K-induced contraction of smooth muscle. This inhibition was enhanced when CPZ was converted into its free radical (CPZ \cdot).

This multiplicity of pharmacological activity of CPZ and CPZ \cdot might lead to a promising conclusion that a potent anticancer agent may be derived when a proper molecular transformation of CPZ can be designed to make its suppressive activity of cell functions more selective for the malignant cells.