

## Adenosine-5-monophosphate (AMP) の薬理作用

昭和34年7月7日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

松岡義忠, 伊古美文雄, 鈴木義政

## Pharmacological Studies on Adenosine-5-monophosphate

Yoshitada Matsuoka, Fumio Ikomi and Yoshimasa Suzuki

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Jiro Akabane)

## I 緒言

Adenyl 化合物の薬理作用の二三のものについてはすでに Wedd<sup>①</sup>らにより報告されているが、その後の研究によりこれら化合物のうちでも Adenosine-triphosphate (ATP) は心臓血管系にたいし特異な作用を有することから注目されていた。近年にいたり Winbury<sup>②</sup>らも ATP, Adenosine-diphosphate (ADP), Adenosine-monophosphate (AMP), Adenosine および Adenine の心臓冠状血管にたいする作用の比較研究をおこなっている。ATP は生体にあまねく分布して、その機能ならびに代謝の面では生理学的に重要な位置をしめており、かかる方面での研究は少くない。一方その薬理作用にかんしても、前記 Wedd et al., Durury & Szent-Györgyi<sup>③</sup>, Fleisch & Domenjoz<sup>④</sup>, 松本<sup>⑤</sup>, 石井<sup>⑥</sup>らの報告がみられているが、AMP の一般薬理作用についての報告は比較的少ない。

AMP も筋組織の一成分であり、化学構造の上でも ATP と類似している。しかし化学的には ATP よりはるかに安定な化合物である。最近 ATP は臨床的にも循環器その他の疾患に応用されてをり、臨床成績の報告も前川<sup>⑦</sup>, 相沢<sup>⑧</sup>らによりおこなわれているが、AMP も同じ目的で臨床応用するところみがあり、その可能性をしらべる目的で、AMP の一般薬理作用、主として心臓血管系にたいする作用を一部 ATP と比較しつつ検討した。

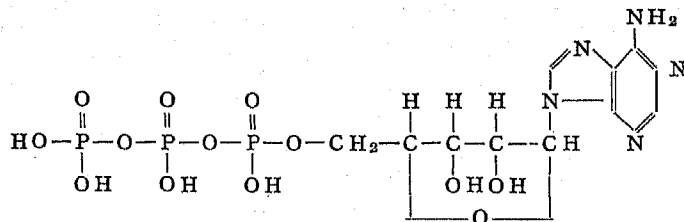
## II 実験方法ならびに成績

被検薬物………AMP および ATP は Na 塩をもちいた。化学構造式は表 1. にしめす。なお ATP は化学的に非常に不安定で容易に分解をきたすので、純度を検定したものを実験にもちいる直前に所要の濃度に溶解して使用した。

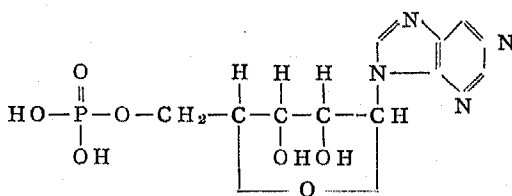
1. マウスにたいする毒性ならびに中毒症状、体重

第一表 ATP および AMP の化学構造式

## Adenyltriphosphoric acid (ATP)

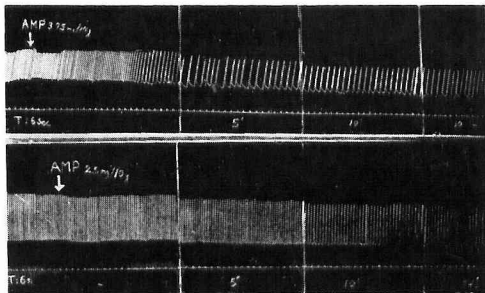


## Adenylmonophosphoric acid (AMP)



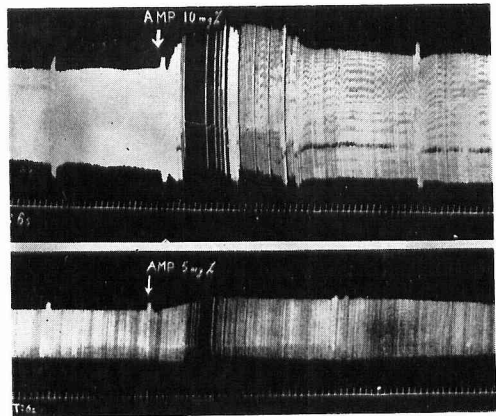
第1図. AMPのカエル生体内心臓にたいする作用

(上: 3.75mg/10g  
下: 2.50mg/10g)



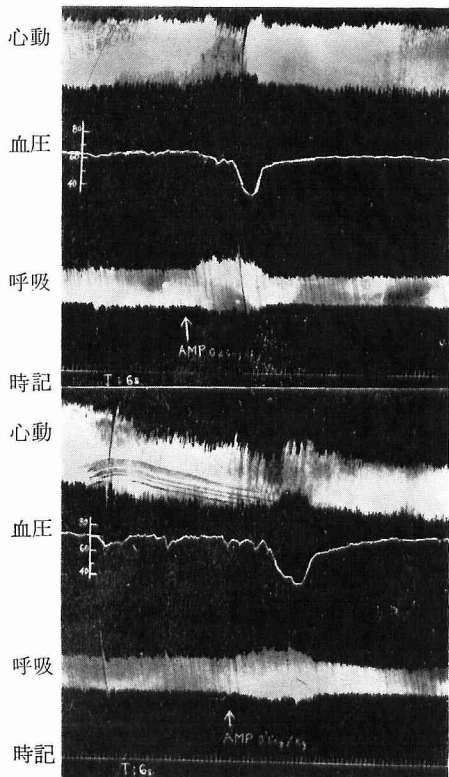
第2図. AMPのカエル摘出心臓にたいする作用。

(上: 10mg %  
下: 5mg %)



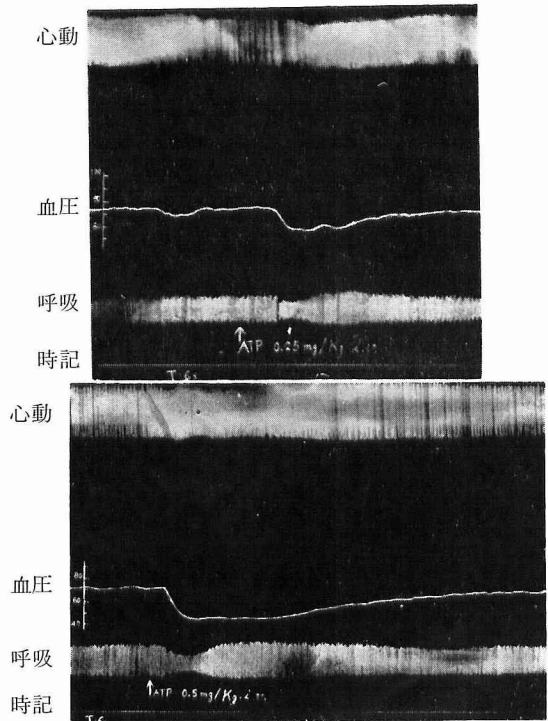
第3図. AMPのウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいする作用

(上: 0.25mg/Kg, 下: 0.5mg/Kg)



第4図. ATPのウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいする作用

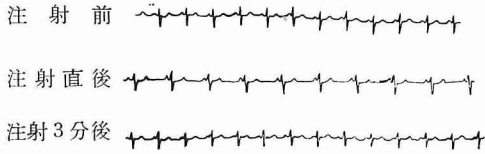
(上: 0.25mg/Kg, 下: 0.5mg/Kg)



第5図. AMPおよびATPのウサギE.C.Gにたいする作用

( 上: AMP 25mg/Kg )  
( 下: ATP 2.5mg/Kg )

AMP, 25mg/Kg, i.v.

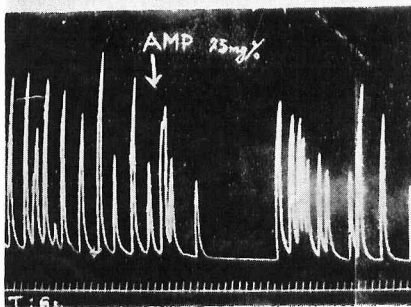
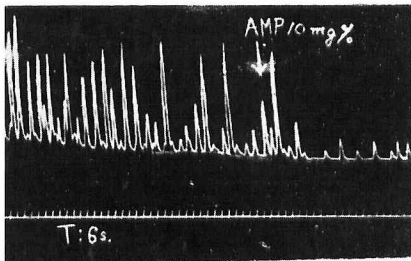


ATP 2.5mg/Kg, i.v.

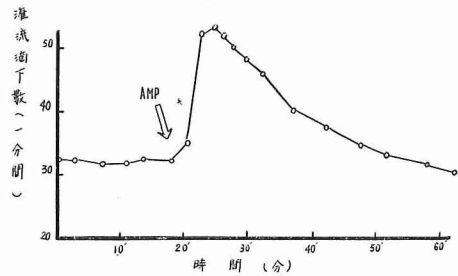


第7図. AMPのウサギ摘出腸管にたいする作用

( 上: AMP 10mg% )  
( 下: AMP 25mg% )

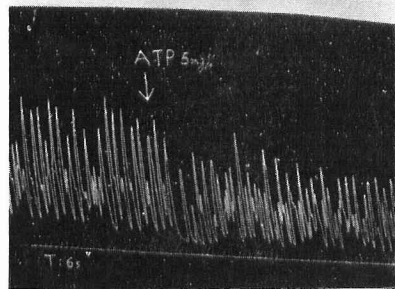
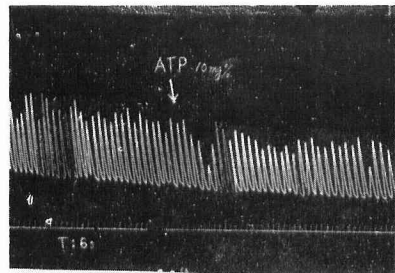


第6図. AMPのウサギ摘出耳介血管にたいする作用



第8図. ATPのウサギ摘出腸管にたいする作用

( 上: ATP 10mg% )  
( 下: ATP 5mg% )



20~25g の成熟雄性マウスをもちいた。AMP は生理的食塩水にて溶解稀釈し、注射全量が 1.0ml per 10g をこえないように調製し、背部皮下に注射した。

1.0mg per 10g 以下の投与量では、20~30m づく軽度の鎮静状態がみられるにすぎないが、2.5~5.0 mg per 10g では自発運動の減弱、呼吸促進があらわれ、ついには閉眼して運動は全く静止する。しかし回復は比較的すみやかで 2~3h 後にはほぼ注射前の状態にもどる。5.0mg per 10g 以上では、かかる状態が持続し、次第に呼吸麻痺に陥つて注射後 12~20h にして死亡する。致死量は 5mg per 10g 前後である。

## 2. カエル生体内心臓にたいする作用。

Engelmann法<sup>④</sup>にしたがひ、Urethane 麻酔したカエルをもちい、薬液は両側大腿リンパ腔内え分割して注射した。AMP の 1.25mg per 10g 以上の投与では注射後数分以内に著明な心搏動数の減少がみられるが、振幅には著変はない。3.75mg per 10g 以上では注射後 1~2m で著明な心搏動数の減少がおり、ついにはブロックをきたして拡張性に停止する例が多かつた (図 1)。

## 3. カエル摘出心臓にたいする作用。

Straub 法<sup>⑤</sup>によるカエル摘出心臓にたいしては、 $10^{-4}$ ~ $10^{-5}$  以上の濃度では、振幅の増大、心搏動数の著明な減少をしめし、間もなく心搏動は停止する。Ringer 液に交換すると再び緩徐な搏動があらわれるが、薬液灌流前の搏動数には回復せず、いぜん心搏動数の減少はづく。振幅の増大も心搏動数の減少とはほぼ平行してかなり長時間持続する (図 2)。

## 4. ウサギの呼吸・血圧・心動にたいする作用。

血圧は一側頸動脈にカニューレを挿入、水銀マノメーターに接続し、呼吸は気管にカニューレを挿入、Marey のタンブールに接続し、心動は心臓を露出し、心尖部に糸をかけてヘーベルに接続し、いづれもキモグラフを描記せしめながら観察した。薬物は生理的食塩水溶液として耳静脈に注射した。

AMP の 0.125 mg per Kg 以上の静注では、著明な血圧下降、呼吸亢奮がみられる。しかし、これらの変化も 2~3m で注射前の状態に回復する。これを同量の ATP 静注の場合とくらべてみると、ATP は AMP のときよりやや持続性の血圧下降と AMP ではみられなかつた一過性の呼吸の抑制がみられる。図 3 および図 4 は AMP, ATP ともそれぞれ 0.25mg, 0.5mg 静注時の呼吸・血圧の変化をしめす (図 3, 4)。

## 5. ウサギ心電図にたいする作用。

Urethane 麻酔ウサギを背位に固定し、誘導は標準肢誘導の第 2 誘導をとり、薬物は耳静脈内え注射した。

薬物注射前の心電図をコントロールとし注射後のそれと比較した。AMP の 1~2.5mg per Kg の静注では、注射直後に著明な洞性徐脈がみられるにすぎず、この徐脈も 2~3m 以内に注射前の状態に回復する。同量の ATP 静注のさいも、AMP のときとほぼ同様な傾向がみられた (図 5)。

## 6. 末梢血管にたいする作用。

### (i) ウサギ摘出耳介血管にたいする作用。

Krawkow-Pissemski法<sup>⑥</sup>によりおこなつた。なおもちいた耳介は分離後数時間氷室に保存したものが主であるが、一部新鮮標本も使用した。AMP を灌流液中に混ざると著明な灌流量の増大をしめす。かかる灌流量の増大は灌流液を Ringer 液にかえると徐々にもとの灌流量にもどる (図 6)。

### (ii) ヒキガエル後肢血管にたいする作用。

Läwen-Trendelenburg 法<sup>⑦</sup>にしたがひ、薬液は動脈カニューレの上方約 5cm のゴム管の部に灌流液圧に変化をきたさないように緩徐に注入した。AMP の注入によつて、少数例では軽度の灌流の促進がみられたが、大多数例ではほとんど変化を示さず、前記耳介灌流でみられたような明らかな血管拡張をみるに到らなかつた。

## 7. ウサギにたいする利尿作用。

Urethane 麻酔下に、両側輸尿管を露出し、それぞれに輸尿管カニューレを挿入し、尿排出量を測定した。なお薬液はいわゆる Urethane-diuresis の時期をさけ、尿量の一定となるのをまつて、耳介静脈に注射した。AMP の 0.25~0.5mg per Kg の静注では、注射直後から数分にわたり、軽度に利尿は抑制される。かかる尿量の減少は、その後ゆっくり回復して注射前の尿量にもどることが多いが、少数例ではかえつて軽度に利尿の増加の傾向をたどつた。

## 8. ウサギ摘出腸管にたいする作用。

Magnus 法<sup>⑧</sup>により小腸の一部を摘除した摘出腸標本について実験した。AMP の 5mg % 以上の濃度では蠕動の抑制がみられ、振幅縮小、蠕動週期の減少がおり緊張低下の傾向をたどりつつ腸運動は弛緩性に停止する。一方、ATP はかかる濃度では、ほとんど作用はみとめられず、10mg % 以上の高濃度にいたり、はじめて抑制の傾向がみられるにすぎなかつた (図 7, 8)。

## III 考 察

Winbury et al. はイヌをもちいて、Adenosine-ATP系薬物の心冠状血管拡張作用を比較して、その強さはATP, ADP, AMP, Adenosine の順で、Adenineには全く作用がないと述べているが、これら薬物の血管拡張作用の強さとATP, ADP 或はAMPの有する磷酸結合のエネルギーとの間に関係があるかどうかの点は明らかにしていない。今回観察したウサギの血圧にたいするATPならびにAMPの態度でも、血圧下降の程度ならびに持続もATPの方がいちぢるしく大であるが、呼吸にたいしては、すべての例でATPは抑制的に作用するのに反して、AMPはむしろ呼吸亢奮が著明にみとめられており、これらの作用の相違を単に両化合物の有する磷酸結合のエネルギーの多少によつてのみでは説明するのに困難とおもわれる。ウサギ心臓にたいしても、E. C. G. ならびにキモグラフの所見では、両者はともに軽度の抑制傾向をしめすが、もちいた量ではATPとAMPの間には抑制の程度で特にいちぢるしい差をみとめなかつた。さらに、摘出平滑筋臓器にたいしては両者とも抑制的にはたらくが、AMPの方が作用の程度は明らかにつよい。またAMPは末梢血管に明らかな拡張作用をしめしているが、これは前記血圧下降と少なからず関連をもつとおもわれる。AMPの利尿抑制作用も血圧下降の時期とほぼ一致しており、この時期に腎血流量の減少がおこり、それに附随して利尿の抑制がみられるのではないかとかんがえられる。冷血動物においては、カエルの心臓には生体内にても、摘出のさいも、ともに心搏動数の減少がみられているが、ヒキガエルの末梢血管には著明な拡張作用はみとめられなかつた。

今回の成績からみて、AMPの薬理作用のうちで特異なことは、かなり著明な末梢血管拡張作用と血圧下降作用とであり、しかも本化合物は毒性もATPと比してかなり低く、かつATPとことなり化学的には安定である点などからみて、臨床的にもかなり期待のもてる薬物であろう。ATPは化学的に不安定で容易に破壊分解されるため純品が単離されたのは比較的近年であり、その後漸次臨床的に応用されてきているが、AMPもATPと同様に本態性高血圧症や、ある種の末梢血管循環障害の治療に有効ではないかとかんがえられる。

## IV 総 括

Adenosine-5-monophosphate(AMP)の薬理作用について一部 Adenosine-triphosphate(ATP)と比較して実験した。

1. AMPの毒性は比較的少く、致死量はマウスの皮下注射にて5mg per 10g前後であり、中毒症状は主として鎮静・麻痺症状である。
2. AMPはカエル心臓には生体内心、摘出心とも著明な心搏動数の減少をきたさしめた。
3. ウサギの呼吸にたいしてはAMPは亢奮的にはたらくが、ATPは著明な抑制をしめす。血圧には両者とも下降作用を有するが、ATPが作用の程度、持続ともに大である。
4. ウサギのE. C. G.には両者とも、ほぼ同様の一過性の抑制をしめし、心搏動数の減少をみる。
5. AMPはウサギの摘出耳介血管に著明な拡張作用を有するが、ヒキガエル後肢血管には明らかな血管拡張作用はみられなかつた。
6. AMPはウサギの利尿を軽度に抑制する。
7. ウサギ摘出腸管にたいしては、AMP, ATPとも運動を抑制するが、AMPの作用がいくぶん強い。

(本論文の要旨は、第17回日本薬理学会関東部会にて発表した。)

赤羽教授の御指導校閲を謝し、あわせてATP, AMPを提供された橋生薬品工業会社に感謝の意を表します。

## 文 献

- ①Wedd, A. M.,: Sollmann著, A Manual of Pharmacology, 277頁, W. B. Saunders Company (Philadelphia and London), 1950
- ②Winbury, M. M., Papierski, D. H., Hemmer, M. L., and Hamburger, W. E.,: J. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 255, 1953
- ③Durury, A. N., and Szent-Györgyi, A.,: J. Physiol., 61, 213, 1929
- ④Fleisch, A., and Domenjoz, R.,: Klin. Wschr., 19, 984, 1940
- ⑤松本晋三, 他: 第18回日本循環器学会総会報告, 昭和29年
- ⑥石井: 日本医学雑誌, 13, 41, 昭和29年
- ⑦前川孫二郎: 第17回日本循環器学会総会宿題報告, 昭和28年
- ⑧相沢豊三, 後藤文男: 診断と治療, 45, 4, 1957
- ⑨小林芳人: 薬理学実習講義, 南江堂版, 昭和16年