

氏名	土居孝行 と い たか ゆき
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第148号
学位授与の日付	昭和51年9月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	脳幹及び脊髄における痛覚制御機構と Morphine の効果に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 高木博司 教授 富田謙吉 教授 山科郁男

### 論文内容の要旨

一般に視覚や聴覚などの知覚情報の中枢伝達の際に、制御機構が働いて知覚活動の調節が行われていることが知られている。痛覚情報の伝達の場合にも、いくつかの制御機構の存在が明らかにされており、このうち最初に活動する制御機構として、脊髄における制御系が挙げられる。さきに佐藤・高木は脊髄求心路に対し、脳幹からの下行性制御系が動いており、この活動が morphine によって強められることを示した。しかし下行性抑制系が脳幹のどの部位から始まり、脊髄のどの部位に終わっているか、またどんな化学伝達物質が関与しているかは、不明のままであった。そこで、著者は、この問題を明らかにすると共に morphine の鎮痛作用と制御系との関係を調べる目的で実験を重ね、以下に述べるような興味ある新知見を得た。

#### 1. 疼痛刺激法としての bradykinin (BK) 大腿動脈内投与の検討

##### 1) BK の大腿動脈注射により誘発される仮性疼痛反応

ヒトで内在性発痛物質の一つと推定されている bradykinin (BK) をウサギの動脈内に注射した場合、仮性疼痛反応をひき起すか否かを検討した。ウサギを背位に固定し、注射側後肢のみ自由に屈伸できるようにした。BK を 2~5  $\mu$ g を一側後肢大腿動脈内に注射すると、後肢の屈曲反射、過呼吸、啼き声などの仮性疼痛反応が認められ、BK 動注はウサギでも発痛作用を有しているものと推論された。またこの反応は、morphine 投与によって抑制された。

##### 2) 脊髄後角ニューロン活動に及ぼす BK 大腿動脈注射の効果

疼痛刺激によって発生した知覚神経の興奮はまず脊髄後角においてシナプスを介して2次ニューロンに伝達される。そこでウサギ脊髄後角ニューロンの活動を、微小電極により、細胞外記録した。記録した脊髄後角ニューロンの中で、BK 動注によりその単一放電が増加するニューロン (BK 反応ニューロン) は、その電気生理学的諸性質及び組織学的局在から、痛覚を上位中枢に伝えるのに重要な役割をなしていると考えられている後角第V層のニューロンであると確めた。

## 2. 脊髄後角の BK 反応ニューロンに対する上位中枢からの制御

### 1) 脊髄 BK 反応ニューロンに及ぼす脳幹電気刺激の効果

延髄巨大細胞網様体核 (NRGC) を中心とする脳幹下部の電気刺激により BK 反応ニューロンのほとんどすべて (98%) が抑制された。この事実から延髄から脊髄後角 BK 反応ニューロンに対して働く下行性抑制系が存在し、これが痛覚制御機構の一つとして生理的役割を果していることを明らかにした。

### 2) 延髄脊髄抑制系とモノアミン作動神経との関係

延髄脊髄下行性抑制系の BK 反応ニューロン抑制作用は、モノアミン潤滑薬である tetrabenazine (40 mg/kg s.c.) 投与により減弱された。この減弱効果は、L-DOPA (20 mg/kg i.v.) で回復した。また L-DOPA 単独投与でも、BK 反応ニューロン抑制効果が認められたものがあった。したがって、NRGC より下行性抑制系には、主としてカテコールアミン作動性神経が関与していると推論した。

## 3. 脊髄後角 BK 反応ニューロンに対する morphine の効果

### 1) morphine の静注効果の正常ウサギと脊髄ウサギにおける比較検討

BK 反応ニューロンの BK 誘発単一放電に対する morphine の抑制効果の有効量には、正常ウサギと脊髄ウサギとでは、差が認められた。すなわち、前者では、0.3 mg/kg の少量で抑制されたのに対し、後者では 5.0 mg/kg で初めて抑制例が認められた。したがって BK 反応ニューロンに対する morphine の抑制作用には、少量時には主として上位中枢からの下行性抑制系の亢進を介するものと推論した。

### 2) 延髄網様体 (NRGC) への morphine 微量注入効果

NRGC に morphine 40  $\mu$ g を注入すると、過半数において BK 誘発単一放電が抑制された。またこの効果は morphine の特異的拮抗薬である naloxone により拮抗された。

以上の結果より NRGC を中心とする延髄網様体から発するカテコールアミン作動性の下行性抑制系が存在し、疼痛入力を脊髄後角において制御する働きをしているものと考えられる。

また morphine は主として、この下行性抑制系活動を亢進させることにより、脊髄後角ニューロンを抑制するものと結論した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は最も代表的な鎮痛薬である morphine の作用部位と痛覚制御機構の関係を明らかにしたものである。

本研究土居は発痛物質である Bradykinin (BK) をウサギ大腿動脈内に投与した際に発現する疼痛反応 (屈曲反射) を記録し、この反応の抑制を指標として鎮痛薬の効力検定や作用点研究が可能であることを明らかにした。さらに、下半身の疼痛の中枢神経系への入り口と考えられる脊髄後角第5層ニューロンの電気活動を微小電極法により記録し、この電気活動が BK の大腿動脈注射により増加することを観察した。またこの BK による活動増加は正常ウサギでは morphine の少量静注により抑制されるが、脊髄上位で、上位中枢との連絡路を切断した脊髄ウサギでは morphine の大量ではじめて抑制されることを明らかに

し、morphine の作用部位は主として脊髄より上位中枢にあることを確認した。

脊髄第5層ニューロンの電気活動は上位中枢とくに延髄の巨大細胞網様体核から抑制性制御を受けていることを見出し、この制御系にはカテコラミン作動神経が関与していることを示唆した。

一方、本研究者は脳幹内各所に morphine の微量注射を試み、延髄巨大細胞網様体核への morphine の注射が、脊髄第5層ニューロンの電気活動を抑制することを見出した。

これらの知見にもとづき、本研究者土居は脊髄後角への疼痛入力に延髄巨大細胞網様体核から発するカテコラミンを介する下行性抑制によって制御されていること、そして morphine はこの下行性制御系の活動を亢めることによって鎮痛作用を発現することを見出した。

以上の知見は morphine の作用部位について極めて有意義な新知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。