

氏名	はやせ たまき 早瀬 環
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第1880号
学位授与の日付	平成9年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科社会医学系専攻
学位論文題目	Protection against cocaine and combined cocaine-ethanol toxicities in mice by imidazobenzodiazepine Ro 15-4513 (コカイン及びコカイン・エタノール併用による中毒作用と脳内 benzodiazepine 受容体の partial inverse agonist である Ro 15-4513 の拮抗薬としての影響について)
論文調査委員	(主査) 教授 乾 賢一 教授 三好功峰 教授 福井有公

論文内容の要旨

本研究は、コカイン及びコカイン・エタノール併用による中毒作用と中枢神経系との関連を脳内 benzodiazepine 受容体の partial inverse agonist で imidazobenzodiazepine の一種である Ro 15-4513 の拮抗薬としての影響を通じて考察している。日本ではコカインの中毒死例は米国より少ないが、コカイン押収量が近年増え濫用例が増加していることから今後注目される問題と思われる。また、米国のある疫学調査はコカイン使用者の約86%にアルコールの同時使用を認めており、コカインとエタノールの併用に伴う主にその代謝物質であるコカエチレンによるといわれる中毒作用の増幅が問題となっている。これらの報告とアルコール濫用の問題を踏まえた上で本研究以前にも、マウスの中毒死例における病態やコカイン・エタノール併用による主に中枢神経系を介する致死作用を念頭に置いて選択した諸拮抗薬の影響について既の実験を進めてきたが、1) 死亡時に血液、肝臓、脳のいずれからでも薬物の同定されない遅延性死亡例、2) *in vitro* で心筋細胞に対する毒性がコカインの100倍以上というコカエチレンの高毒性に関する報告を考慮した上での死亡例における低濃度コカエチレンの役割、3) コカインの痙攣誘発作用と致死作用との関係、及びエタノールの影響、についての考察が更に必要と考え、ジアゼパムとの作用の共通性よりコカインの誘発する痙攣に拮抗することが予想され、しかもエタノールの致死作用に対する拮抗が報告されている、脳内 benzodiazepine 受容体の作用薬の Ro 15-4513 の影響について調べるに至った。

Ro 15-4513 は、マウスの腹腔内投与においてコカイン (75 mg/kg) 単独投与群とコカイン (75 mg/kg)・エタノール (3 g/kg) 併用群の両群で死亡率を低下させた。死亡群は、死亡時間、症状の程度、及び死亡時の薬物の存在の有無によって早期死亡群と遅延性死亡群に大別され、Ro 15-4513 はコカイン単独投与群で高頻度に認められる早期死亡とコカイン・エタノール併用群で頻度が高い遅延性死亡の両方を抑制したが、最も抑制効果の大きい Ro 15-4513 量は、単独投与群で 10 mg/kg、併用群で 5 mg/kg となった。ただし Ro 15-4513 非投与例同様、投与例でもコカイン・エタノール併用群ではコカイン単独投

与群より死亡率は高率となった。コカイン単独投与群では、Ro 15-4513 の投与により死亡率が低下した場合でも早期死亡群における肝臓内コカイン濃度の上昇傾向が拮抗薬の投与量に比例して認められ、15 mg/kg 以上の投与では遅延性の死亡率が有意に増加したことから、肝臓内コカインの持続性の影響が示唆された。コカイン・エタノール併用群では、Ro 15-4513 非投与例における早期死亡群での肝臓内コカイン濃度の上昇と遅延性の死亡率の増加から上記と同様の肝臓内コカインの持続性の影響が推察されたが、これに加えエタノールやコカエチレンの影響のため、1) 早期死亡群において肝臓及び脳内コカエチレン濃度が最も低下する 5 mg/kg の Ro 15-4513 の併用による最大の死亡抑制効果、2) 10 mg/kg 以上の Ro 15-4513 の併用時の、エタノールやコカエチレンの共存による Ro 15-4513 の作用の修飾に起因すると思われる早期の死亡例の増加、といった特徴が観察された。Ro 15-4513 は、投与量の範囲 (5, 10, 及び 15 mg/kg) でコカインの痙攣を抑制し、スコアの高い痙攣と早期死亡の頻度は比例関係にあった。ただしコカイン・エタノール併用群では、Ro 15-4513 にも影響されないエタノールによる痙攣の様な抑制が認められ、痙攣を伴わない死亡群の存在が示された。興味深いのは Ro 15-4513 とエタノールが抗痙攣作用、肝臓内コカイン濃度の上昇に伴う遅延性の死亡率増加作用という共通点を持つにもかかわらず、コカインの致死作用に拮抗するのが Ro 15-4513 のみであるという点で、この薬物のコカインの致死作用に対する受容体レベルでの直接拮抗作用とその有効性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、最近日本でも濫用例の増加しているコカイン及びコカイン・エタノール併用による中毒作用と中枢神経系との関連を脳内 benzodiazepine 受容体の partial inverse agonist で imidazobenzodiazepine の一種である Ro 15-4513 の拮抗薬としての影響を通じて考察している。マウスの中毒死例における病態と死亡時の薬物濃度の関係に注目しており、特にコカインとエタノールの併用例については、毒性の高い代謝物質であるコカエチレンの検出を試みている。

これまで中枢神経系の抑制薬であるエタノールの致死作用に拮抗する薬物としての報告のあった Ro 15-4513 は、中枢神経系の刺激薬であるコカインの痙攣誘発作用や致死作用にも拮抗し、コカイン単独投与群とコカイン・エタノール併用群の両群で死亡率を低下させた。死亡群は、死亡時間、症状の程度、及び死亡時の薬物の存在の有無によって早期死亡群と遅延性死亡群に大別され、Ro 15-4513 はコカイン単独投与群で高頻度に認められる早期死亡とコカイン・エタノール併用群で頻度が高い遅延性死亡の両方を抑制したが、これら効果特に遅延性死亡については、主として肝臓内のコカインやコカエチレンが持続性に影響を及ぼすと考えられた。

以上の研究は、コカイン及びコカイン・エタノールの中毒作用の双方に関係が深いと思われる Ro 15-4513 の具体的な拮抗作用について示すとともに、エタノールの併用効果も含め致死量のコカインの効果を実験的に検討した初めての試みであり、中毒事例に対処する上で寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 1 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。