

氏名	猪木 令三 <small>いの き れい ぞう</small>
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第1号
学位授与の日付	昭和34年3月23日
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	パラチオンとその拮抗薬に関する研究 (主査)
論文調査委員	教授 島本暉朗 教授 早石 修 教授 大谷卓造

論文内容の要旨

農薬殺虫剤としての有機燐製剤，とくに Parathion は，DFP と同じく強力な抗 ChE 作用を有する。これら有機燐化合物による中毒に Atropine およびその類似作用薬物が臨床的に奏効する事実から，これら薬物の Parathion 拮抗は，DFP の場合と同様な作用態度を示すのではないかと考えられる。現在まで Atropine 剤の Parathion 作用に対する拮抗作用機序については，未だ十分な解明には至っていない。Parathion 中毒の本態が，主に ChE 活性阻害作用にあることから，猪木は，Atropine およびその類似薬物，また，とくに PAM の Parathion 作用に対する拮抗の本態を究明するため，DFP と PAM とについて，両種薬物間の作用態度について比較検討を加えた。

1. ChE を介する拮抗について

実験には，Warburg 検圧計を用い，Ammon 氏法に準じて実験した。実験材料には，ウサギ大脳および赤血球を使用した。基質として， $ACh3 \times 10^{-3}M$ を使用した。

1) DFP 単独によるウサギ大脳 ChE 活性に対する阻害曲線を求めた。同様に，赤血球についても実験した。 I_{50} は $2 \times 10^{-6}M$ である。

2) Parathion 単独による，同じく阻害曲線を求めた。 I_{50} は $7 \times 10^{-6}M$ である。

3) ウサギ大脳 ChE を用い，Atropine で前処置による DFP または Parathion の ChE 阻害に対する拮抗態度は，阻害剤単独処置の阻害曲線に対し平行関係を示し，同様なことがモルモット大脳 ChE でも認められた。その際，Atropine, Scopolamine, Parpon または TEA を前あるいは後処置では，DFP または Parathion の阻害作用に対し拮抗が見られ，その拮抗の強さは $TEA > Atropine > Parpon > Scopolamine$ であった。しかし，前処置に比し後処置ではその拮抗が弱く，前および後処置の阻害作用差は DFP の方が Parathion より大で，一般に Parathion は DFP に比し ChE 保護作用を受け難かった。

4) ウサギ赤血球 ChE を用い，同様な実験を行なったところ，Parathion の場合 Atropine は ChE

保護作用を示さず、むしろ、逆に阻害作用を強化した。

5) Atropine および Scopolamine などの4級アンモニウム塩および Atropine と類似作用をもつ薬物計13種について、Parathion 阻害に対する保護作用をウサギ大脳 ChE についてうかがった。C₁₀ および d-Tbc 以外は、いずれも ChE 活性保護作用を示した。一般に、3級アミンの塩は、その4級アンモニウム塩に比し保護作用において劣る。また、ウサギ赤血球 ChE を用いた同様な実験では、Atropine、Scopolamine 以外は、大脳 ChE と同様な態度を示した。

I. 大脳皮質脳波型より観察した拮抗について

3kg 前後のネコを用い、Ether 麻酔し、C₁-C₁₁ で有髄を切断し、Encéphale isolé preparation の状態となし、Gy. cruciatus の硬膜下より誘導した。大脳皮質脳波、網様体賦活系ならびに汎性視床皮質投射系に対する影響を示標とした。

1) DFP および Parathion は正常脳波の消失を来とし20~40c/secの低振幅速波に移行し、Arousal Pattern と呼ばれる波型を呈した。

2) DFPまたは Parathionの低振幅速波の出現はAtropine、Scopolamine、Atropine methobromide および Scopolamine methobromide により抑制され、高振幅徐波となり、拮抗を来たした。

3) TEA は Parathion 速波に対し、拮抗を示さなかった。

4) Atropine、Scopolamine、Atropine methobromide および Scopolamine methobromide は、Arousal Response に対し抑制を示した。

5) この抑制は、Parathion の追加投与により出現した。

6) Recruiting Response に対しては、Parathion は抑制を示した。

7) Atropine、Scopolamine、Atropine methobromide および Scopolamine methobromide は、Recruiting Response の出現を来たした。

III. PAM について

ChE 活性復活剤である PAM について、Parathion との拮抗を薬理的に説明するために、ChE 活性、間接刺激による骨格筋収縮および脳波波型を示標として検討を加えた。

1) I の方法で、Parathion と PAM 併用下の ChE に対する阻害曲線を求めた。PAM 前処置には、Parathion 単独阻害と平行関係を示した Atropineとは異なり、Parathion の濃度が高くなるにつれてその拮抗度を増強した。

2) ラット坐骨神経腓腸筋標本では、Parathion および DFP の筋収縮増強に対し、PAM は著明な拮抗を示した。しかし、PAM は d-Tbc の筋収縮抑制に対し拮抗した。

3) ネコ大脳皮質脳波、Arousal および Recruiting Response を示標とした実験では、PAM はなんら Parathion に対し拮抗作用を示さなかった。

4) 2)で Parathion に対し拮抗を示した PAM50mg/kg および II で拮抗を示した Atropine 3mg/kg は、Parathion によるネコ大脳皮質 ChE 活性阻害に対し影響しなかった。

以上の事実より、Atropine およびその類似薬物の DFP または Parathion との拮抗作用は、ChE を介しても起こるが、その他の部位における ChE を介しない拮抗をも示唆するものである。PAM は、

Atropine およびその類似薬物に比し強力な ChE 活性を示すが、中枢では拮抗を示さない。したがって、有機燐製剤による中毒処置として作用機序の異なる薬物、特に Atropine と PAM の如き併用が、最も適切であると思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、Parathion 中毒治療剤である Atropine、その類似化合物ならびに PAM の治効転機を、生化学的ならびに生理学的に追求し、Atropine は主として神経中枢において、PAM は末梢的に Parathion と拮抗することを明らかにしたものである。

Parathion の中毒作用は、主としてその ChE 阻害作用によるものである。Atropine ならびに PAM は in Vitro の実験では、阻害された ChE を賦活する効果がある。しかし、in Vivo で Atropine は末梢臓器における Parathion 作用の拮抗が成立しないが、脳波を指標としてみると、中枢神経系では強力な拮抗がみられる。一方、PAM は中枢神経では拮抗が成立せず、末梢臓器においては強力な拮抗をみる。Atropine ならびに PAM が、中枢または末梢部位においてのみ拮抗を示す理由には、なお疑問を残すが、治療上、Parathion 中毒にはそれぞれ作用部位の異なる両薬物の併用が妥当である。

本論文は、Parathion 中毒による死因が、中枢性と末梢性とに発現し、しかして、Atropine は中枢性に、PAM はおもに末梢性に Parathion 中毒に拮抗することを薬理学的に明らかにしたものである。

したがって、本論文は、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌名〕

日本薬理学会雑誌第 55 卷（昭. 34）第 1 号

〔参 考 論 文〕

- Suppressive Synergism of Morphine with Methamphetamine on the Afferent Pathways of the Central Nervous System in the Cat

（猫中枢神経系求心路におけるメタアンフェタミンとモルヒネの抑制的協同作用について）

共著者 ~ 松村元始・高折修二

The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 9 (1959), No. 1. (予定)