

氏名	福井邦顕 ふくいくにあき
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第120号
学位授与の日付	昭和48年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Morphine の脳 dopamine 代謝に及ぼす影響に関する研究

(主査)
論文調査委員 教授 高木博司 教授 山科郁男 教授 富田謙吉

論文内容の要旨

Morphine (M) の鎮痛作用の発現機序を生化学的観点から解明する努力は古くからなされているが、いまだに不明な点が多い。

近年、Mが脳の特定の神経組織に内在する monoamine (noradrenaline, dopamine, serotonin など) の含有量を直接あるいは間接的に変化させることが報告されて以来、この種の研究報告は極めて多数にのぼっている。この理由は、Monoamine が中枢神経のシナプスにおいて化学伝達物質として働いている可能性が濃厚となってきたことによって、Mの作用と monoamine の関係が注目されてきたためであり、さらには monoamine の微量定量法が発達したことも一因となっている。しかしながら、Mの鎮痛作用発現に monoamine のうちのどの amine が、どのような役割を演じているかについては研究者達の見解はまだ一致しておらず、しばしば相反する実験結果および見解も報告されている現状である。この食い違いの原因としては、動物の種属差、系統差、実験条件の差、とくに monoamine の測定方法および鎮痛作用測定法の違いがあげられるが、その他の原因として、従来の研究者の多くは、Mの作用について monoamine の量的変化のみを追求していたことにあると考えられる。

そこで著者は、monoamine 代謝をより動的な面からとりあげ、Mの作用を再検討してみた。

1966年、高木らはMの作用発現に脳 catecholamine とくに dopamine の存在が重要であるとの説を提出したが、著者はこの点をさらに検討するため、dopamine 代謝に及ぼすMの影響について研究を行ない、以下に述べるような新知見を得た。さらに著者は、serotonin 代謝に及ぼすMの影響についてもしらべたので、ここにあわせて報告する。

1. 鎮痛量のM (5-10 mg/kg s.c.) をマウスに投与した場合、脳内の dopamine 代謝産物である 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) および homovanillic acid (HVA)の濃度が一過性に著明に増加し、増加の time courseはMの鎮痛効果のそれとほぼ対応した。またMによる DOPAC 濃度の増加は、Mの拮抗薬である nalorphine (2 mg/kg s.c.) によって完全に抑制された。さらにMの鎮痛効果に対して

耐性を獲得したマウスにM (20mg/kg s. c.) を投与した場合、正常マウスで認められたMによる DOPAC および HVA 濃度の増加は消失した。一方、ほぼ同様の事実はラットでも認められ、M (10mg/kg s. c.) 投与後、脳の線状体における DOPAC および HVA 濃度は増加し、その増加の time course は鎮痛効果のそれとほぼ対応し、特に DOPAC 濃度の増加パターンが、マウスの場合と同じく、鎮痛効果のそれによく対応した。また codeine, methadone, pentazocine などの鎮痛薬でも線状体の DOPAC 濃度を増加せしめたが、特に非麻薬性の鎮痛薬である pentazocine が、DOPAC 濃度を著明に増加せしめたことは興味深い。

2. 最近Mの鎮痛作用発現における serotonin の役割を強調する研究者もいるので、dopamine 代謝との比較を行なう意味も含めて、serotonin 代謝に及ぼすMの効果を検討した。正常マウスにMの鎮痛量 (10-20 mg/kg s. c.) を投与したのち、脳内の serotonin の代謝産物である 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) 濃度を測定すると、投与後徐々に増加したが、鎮痛効果の time course には一致しなかった。また nalorphine (10 mg/kg s. c.) を投与しても、5-HIAA 濃度の増加は抑制されなかった。Mの鎮痛効果に耐性を獲得したマウスの脳内 5-HIAA 濃度は、M (10 mg/kg s. c.) を急性に投与しても増加は示さなくなったが、耐性マウスでは既に正常マウスの場合よりも 5-HIAA 濃度が有意に増加していた。一方、ラット線状体の 5-HIAA 濃度についても、マウスと同様に、Mによる増加の time course は鎮痛効果のそれと対応しなかった。codeine, methadone, pentazocine などの鎮痛薬についても、最大鎮痛効果時に 5-HIAA 濃度の有意の増加は認められなかった。

3. Mによる dopamine 代謝産物の増加機序をしらべるために、マウス脳を用い、dopamine 合成酵素である tyrosine hydroxylase の活性に及ぼすMの作用を in vitro および in vivo で検討した。その結果、in vitro では、Mの 10^{-5} M から 10^{-3} M 濃度を添加してもほとんど影響は認められなかったが、in vivo では、M (20 mg/kg s. c.) を投与したのち、 ^{14}C -tyrosine から ^{14}C -catecholamine への生成量が有意に増大するのを認めた。

4. dopamine 作働神経終末からの dopamine の遊離に及ぼすMの作用をしらべるため、尾状核内の dopamine 作働神経終末部からの dopamine の細胞外遊離に及ぼすMの作用をウサギを用いて検討した。dopamine 遊離の指標として、側脳室内の脳脊髄液中に出現した HVA を選び、その値を測定した。まず、ウサギの側脳室内にカニューレを慢性的に植込み、無拘束に近い状態で一定時間毎に、脳脊髄液を採取し、HVA 量を定量した。M (5 mg/kg i. v.) を投与すると、HVA 濃度の著明な増大が認められた。また、ウサギを脳固定装置に固定し、片側の側脳室内を一定速度で灌流した急性実験の場合も、M (10-40 mg/kg i. v.) の投与により、灌流液中の HVA 濃度が著明に増大することを認めた。

以上述べたように、著者はMの monoamine 代謝に及ぼす作用を dopamine 代謝を中心に検討し、Mの鎮痛作用発現時に、dopamine の合成、遊離、酵素的分解の亢進が起ること、しかもその合成促進で in vitro は起らないことを見出した。このようなMの dopamine代謝の亢進は、Mが脳の dopamine 作働神経から dopamine を遊離させた結果、feed back 的に dopamine の生合成が促進されるためであるとの推論に達した。著者は以上の実験によって、Mの鎮痛作用発現における脳の monoamine とくに dopamine 代謝の役割について新知見を提供した。

論文審査の結果の要旨

本論文は morphine の作用機序を解明する研究の一環として脳 dopamine 代謝に対する影響を追究したものである。

著者はまずマウスにおいて鎮痛量の morphine 投与が、脳において dopamine の代謝産物である 3,4-dihydroxy-phenylacetic acid (DOPAC) および homovanilic acid (HVA) 量を一過性に増大させ、その time course が鎮痛効果のそれとよく一致することを見出した。また morphine による DOPAC 量の増加は、morphine の拮抗薬である nalorphine で拮抗されることも見出した。さらにほぼ同様の作用はラットでも認められた。

そこで著者は morphine による脳 DOPAC および HVA 量増加作用のメカニズムを追究した。

morphine は dopamine 合成酵素である tyrosine hydroxylase 活性を in vivo で増大させるが、in vitro では増大させないことを見した。

また神経終末からの dopamine の遊離に及ぼす morphine の作用をしらべるため、尾状核から側脳室内への HVA の遊離に及ぼす作用をしらべたところ、morphine により HVA の遊離量の著明な増加が認められた。またこの作用は morphine の特異的拮抗薬である naloxone 投与により抑制された。

以上の結果、morphine による dopamine 代謝の亢進は、morphine が脳の dopamine 作動神経から dopamine の遊離を促進させた結果、フィードバック的に DA の生合成が促進されるためであるとの推論に達した。

さらに著者は morphine の鎮痛作用発現に大脳基底核とくに尾状核の占める重要性について考察を加えた。

以上本論文は morphine の鎮痛作用発現における脳 dopamine の役割について薬理学的に重要な新知見を提供した。

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。