

氏名	塩見浩人 しおみひろひと
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第180号
学位授与の日付	昭和52年9月24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	<b>Morphine の鎮痛作用と脊髄 noradrenaline 及び serotonin との関係に関する研究</b>

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

従来, morphine (Mor) の鎮痛作用の発現機序を中枢における化学伝達物質, 特にモノアミンの動きと関連づけて解釈しようとする試みは古くからなされてきたが, まだ統一的な解釈が可能なまでには到っていない。この混乱の一因は, 生理機能が高度に分化した諸種の神経系から構成されている中枢神経系を均一系と見なして, 主として「全脳」でのモノアミン量の変化を追究してきたことにあると考えられる。

Mor の鎮痛作用に関するこれまでの電気生理学的知見をまとめると, 1) 脊髄後角シナプスに対する延髄-脊髄路を介する抑制, 2) 視床シナプスに対する黒質, 尾状核系を介する抑制, 3) 大脳皮質の抑制, 4) 大脳辺縁系の抑制がその作用部位として報告されている。

これらの部位のうち, 1), 2) に挙げた部位は, Mor が中枢神経系に存在する抑制性機構を増強することを介して抑制作用を示す部位であり, これらの部位で, どのような伝達物質が抑制作用に関与しているかを知りたいところである。2) の部位については, すでに Fukui と Takagi により, ドーパミン作動神経系の関与が報告されているが, 1) の部位については神経化学的な解明は全くなされていない。

そこで著者は, 延髄-脊髄抑制系での Mor 作用に対する脊髄モノアミンの関与をラット脊髄を用い神経化学的に追究し, 以下に述べるような新知見を得た。

1) 鎮痛量の Mor (2.5~10mg/kg s. c.) 投与は, ラット脊髄において, noradrenaline (NA) の catechol-O-methyltransferase (COMT) 代謝産物である normetanephrine (NM) 量を, 鎮痛効果出現の時間的経過にはほぼ平行して, 用量依存性に増加させた。

同様の作用は, 麻薬拮抗型鎮痛薬である pentazocine (Pen), nalorphine (Nal) でも認められたが, aminopyrine, chlorpromazine, mephenesin では認められなかった。Mor, Pen, Nal による NM 量の増加は, Mor の特異的拮抗薬である naloxone (1mg/kg s.c.) によって完全に打ち消された。また, Mor 反復投与により耐性を形成したラットにおいて, Mor の脊髄 NM 量増加作用は消失した。なお, Mor

の脊髄 NM 量増加作用は、知覚の伝達に關与する後角を含む脊髄背側部において著明に認められ、運動機能に關与する前角を含む脊髄腹側部では認められなかった。

また、Mor の脊髄 NM 量増加作用は、四丘体の上丘と下丘との間で脳幹を切断した後でも認められたが、脊髄ラット (C<sub>1</sub> での切断) では認められなくなったことから、Mor の作用部位が下位脳幹部にあると考えられる。

これらの知見は、脊髄ノルアドレナリン作動神経系が Mor の鎮痛効果発現に密接に關与していることを強く示唆するものである。

2) 鎮痛量の Mor (5~20mg/kg, s. c.) 投与により、用量依存性に、脊髄背側部、腹側部の両側で、5-hydroxytryptamine (5-HT) の代謝産物である 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 量が増加した。この時、5-HT の変化は伴わなかった。

一方、Pen, Nal の両薬物は脊髄背側部においてのみ 5-HIAA 量の増加を認めた。Mor, Pen, Nal の脊髄背側部でのこの変化は、鎮痛効果の時間的経過にはほぼ一致した。

Mor の脊髄 5-HIAA 量増加作用は、Naloxone (1mg/kg×2) の前処置で打ち消された。また Mor の鎮痛効果に耐性を獲得したラットでは、Mor による 5-HIAA 増量作用は認められなかった。

Mor の脊髄 5-HIAA 量増加作用は、probenecid 処置による 5-HIAA の蓄積速度を促進させ、p-chlorophenylalanine (p-CPA) 処置による 5-HT 減少度を増大させたことから、遊離増大を伴った代謝回轉の促進作用によるものと考えられる。また、この作用は四丘体レベルでの脳幹切断後にも認められるが、脊髄 C<sub>1</sub> レベル切断後には消失することから、Mor の作用部位は下位脳幹部にあると考えられる。これらの結果は、脊髄セロトニン作動神経もまた、Mor の鎮痛効果発現に密接に關与していることを示唆している。一方、Mor の脊髄腹側部での効果は、脊髄反射抑制に關与するものと考えられる。

3) 上記の結果は疼痛の存在しない動物での結果であるが、これらの変化が、疼痛下にどのように修飾されるかは興味のあるところである。そこで、疼痛下における脊髄モノアミンの動態とそれに及ぼす Mor の効果を検討した。

脊髄 NM, 5-HIAA は、ストレス負荷のみでは変化しなかったが、侵害刺激(熱刺激)負荷により、有意に増加した。この効果は、Mor 投与により、抗侵害作用を認めた状態でも正常値への回復を示さず、さらに有意な増大を示した。この Mor の脊髄 NM, 5-HIAA 量に対する侵害刺激効果の増強作用は、Naloxone (1mg/kg) により打ち消された。

脊髄 NM 量に変化を及ぼす侵害刺激効果は、正常ラットの脊髄背側部において特異的に認められ、脊髄ラットや、lidocaine 処置による末梢レベルでの侵害刺激の遮断の後には消失した。

以上述べた結果より、著者は、延髄一脊髄抑制系は、ノルアドレナリン作動神経系とセロトニン作動神経系が關与し、Mor はこの二つの系を延髄レベルで刺激し、その神経活動を促進することによって、脊髄後角シナプスを抑制するとの推論に達した。また、侵害刺激下での実験によって、侵害刺激に対し、下位脳幹部を介して下行性に作動する抑制性フィードバック機構が生理的に存在すること、そして脊髄のノルアドレナリン作動神経系とセロトニン作動神経系がこのフィードバック回路の一部を担っていることを、神経化学的に示し、Mor の鎮痛作用発現における脊髄モノアミン作動神経系の役割につ

いて新知見を提供した。

### 論文審査の結果の要旨

従来の研究で, morphine が延髄からの下行性抑制系の活動を強めて脊髄後角ニューロンを抑制し, その結果鎮痛をおこすことが, 佐藤, 高木らにより指摘されているが, この下行性抑制系の化学伝達物質が何であるかについての研究は極めて少なく, わずかに土居らが, 電気生理学的方法を用いて catecholamine が関与している可能性を指摘しているに過ぎなかった。そこで著者はこの問題を神経化学的方法を用いて詳細に検討した。

ラットに, 鎮痛量の morphine を注射し, 脊髄の noradrenaline (NA) 量およびその代謝産物 normetanephrine (NM) 量を測定したところ, NA量には著変は認められなかったが, NM 量が一過性に増加することが見出された。脊髄を腹側部と脊側部に二分して測定したところ, NM量の増加は知覚機能に関与する脊側部にのみ認められ, 運動機能に関与する腹側部には認められないことが明らかとなった。脊髄NM量の増加は NA 作動神経の活動が morphine で増大し, 神経終末から NA 遊離が増加し, これが catechol-O-methyltransferase によって NM になったものと解釈される。これらの知見は下行性抑制系の一部は NA 作動神経系から成り立っていることを強く示唆していると考えられる。

つぎに, 著者は morphine 投与後, 脊髄の serotonin (5HT) 量およびその代謝産物 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) 量を測定した。morphineにより 5HT 量は軽度に増加したにすぎなかったが, 5HIAA 量は著しく増量することが明らかにされた。また脊髄 5HT の turn over をしらべたところ, morphine により増加していることが明らかにされた。これらの知見は下行性抑制系の中には NA 作動神経の他に 5HT 作動神経が関与していることを強く示唆している。

さらに著者はラットに疼痛刺激を加えると, 脊髄 NM 量および 5HIAA 量が増加することを見出し, これらの知見から, 疼痛刺激が加えられると下行性モノアミン作動神経系の活動が促進され, これが生体の疼痛制御機構の一端を荷っていることを示唆した。

以上の知見は morphine の鎮痛作用機序および疼痛制御機構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。