

氏 名	木 村 喜 代 史 き むら き よ し
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 134 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 11 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	催眠薬の逆説睡眠抑制機序に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 高木 博 司 教授 富田 謙 吉 教授 瀬 崎 仁

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトおよび動物の睡眠時の脳波を連続的に記録すると、高電位の徐波を示す徐波睡眠相の他に、覚醒波を示す睡眠相、すなわち逆説睡眠相が出現することが明らかにされている。しかしその発現機序の詳細についてはなお未解決な点が多い。また諸種の催眠薬がヒトおよび動物の逆説睡眠 (paradoxical sleep, 以下 PS と略す) 発現を抑制することがよく知られているがその抑制の作用機序については不明の点が少ない。

そこで著者はウサギを実験動物として使用し、まず電気生理学的手法を用いて脳における催眠薬の PS 抑制作用部位について検討した。

さらに PS の発現機構に対する生体モノアミンの役割についても検討を加え、その作用態度を催眠薬のそれと比較検討し以下の如き興味ある新しい知見を得た。

1 催眠薬の逆説睡眠抑制機序に関する脳波学的研究

1) ウサギの睡眠覚醒周期におよぼす催眠薬の影響

(i) まず生理的条件下における睡眠覚醒周期についての基礎的検討を行った。ウサギの意識水準をポリグラフィーの手法によって覚醒期 (A_1), 安静覚醒ないし傾眠期 (A_2), 徐波 (紡錘波) 睡眠期 (SS) および逆説睡眠期 (PS) の 4 つの段階に分類した。

24^h一定の明環境下での各意識水準の占める割合は、 A_1 :42.8%, A_2 :18.2%, SS:34.6%, PS:4.5% となり、睡眠覚醒の各周期は 24^h にほぼ均等にくり返し出現した。なお異った光照射条件 (明一暗環境) 下においてもほぼ同様の結果が得られ、ウサギでは睡眠覚醒の周期にいわゆる日内変動 (circadian rhythm) は認められなかった。

(ii) pentobarbital (50mg/kg), bromoisovalerylurea (100mg/kg), thalidomide (200mg/kg) は経口投与によりともに PS 発現を遅延せしめた。なお pentobarbital, bromoisovalerylurea 投与後における PS 期には海馬律動波の周波数の低下, 急速眼球運動その他の相動的活動 (phasic activity) の欠除な

どポリグラフィー所見の上での質的な変化が認められた。

上述した如き催眠薬による PS に対する量的ないし質的な影響が中枢神経系内における如何なる機能変化によるかを明らかにする目的で PS 発現のペースメーカーとしての機能を有する部位を検索し、その活動に対する催眠薬の作用について検討した。

2) 諸種催眠薬のウサギ下位脳幹部電気活動におよぼす影響

- (i) 脳内諸部位に慢性的に電極を植込み、PS 時に特有の電気活動を示す部位を検索したところ、橋部において台形体核を含む聴覚伝導路の中継核より持続30~80msec, 振幅25~100 μ V のスパイク波が5~20個群発性に出現することを見出した。なかでも台形体内側核(medial nuc. Trapezoides 以下 Trap. m. と略す)から出現するスパイク波は振幅が最も大きく PS 発現に際して最も初期から出現した。
- (ii) PS 発現に際して Trap. m. からのスパイク波(以下 TR スパイクと略す)の出現に数秒ないし数10秒遅れて動眼神経核および顔面神経核などからも同様のスパイク波が出現するようになり、これにはほぼ同期して急速眼球運動その他の相動的活動がみられるようになった。
- (iii) pentobarbital および bromoisovalerylurea などの催眠薬の大量投与には皮質および海馬の脳波が深麻酔時のパターンを示している時期においても Trap. m. からは一定の周期でスパイク波が出現し、薬物投与後の時間経過に伴って TR スパイクの出現に続いて海馬律動波、皮質脳波の脱同期化、動眼神経核からのスパイク波の出現などが順次みられるようになった。急速眼球運動その他の相動的活動の回復は最も遅れ、動眼神経核からのスパイク波が出現するようになってはじめて回復傾向がみられるようになった。

以上の実験事実から TR スパイクは PS 発現のペースメーカー部位の活動水準を忠実に示す指標となり得ることが明らかにされ、この指標を用いた実験から

1) PS 時動眼神経核その他から記録される特有の電気活動ならびに急速眼球運動を含む諸種の末梢症状は PS のペースメーカーから発するインパルスが該当する脳神経核へ伝播することによって発現すること。

2) pentobarbital, bromoisovalerylurea などの催眠薬は PS のペースメーカー機能を直接抑制するのではなく、むしろペースメーカーから発するインパルスの脳内諸部位への伝播過程を抑制することによって PS 発現を抑制するものと推論された。

2 逆説睡眠発現機構におけるモノアミンの役割について

1) 諸種モノアミン関連薬物の睡眠覚醒周期におよぼす影響

- (i) 組織中の catecholamine (CA) および serotonin (5 HT) の遊離減少を来す reserpine の睡眠覚醒周期におよぼす影響を検討した。reserpine 0.5mg/kg の静脈内投与により投与後40~60min 頃より12^h 以上にわたって Trap. m. より PS 時における同様のスパイク波が出現するようになった(以後これを reserpine スパイクという)。
- (ii) 5 HT 生合成の特異的な阻害薬である parachlorophenylalanine (PCPA) の反復投与後においても reserpine スパイクに類似のスパイク波が PS 時以外に出現するようになった。

reserpine スパイク(PCPA 投与後におけるスパイク波をも含めて)は波形および電気生理学的な諸

々の性質の上から TR スパイクと全く区別出来ず両者が共通の発現機序にもとづいて出現する可能性が示唆された。

2) reserpine スパイクにおよぼすモノアミン関連薬物の影響

(i) reserpine スパイクは 5 HT の前駆物質である 5 HTP (10mg/kg i. v. ないし 30~50mg/kg i.p.) によって著明に抑制されたが CA の前駆物質である L-DOPA によっても抑制された。L-DOPA による抑制効果は dopamine β -hydroxylase の阻害薬である disulfiram 前処理により消失したことによりその抑制効果が dopamine (DA) によるものではなく、noradrenaline (NA) によるものと結論された。

(ii) reserpine スパイクは 5 HT および NA 30~50 μ g の直接側脳室内投与によっても著明に抑制されたが同用量の DA による抑制作用は軽微であった。

以上の事実から reserpine スパイクはその発現にあずかる部位の活動が 5 HT および NA による二重の抑制から解放されたことによって出現するようになったものと推論した。

3) reserpine スパイクにおよぼす諸種薬物の影響

TR スパイクと reserpine スパイクが同じ発現機序にもとづいて出現しているかどうかをさらに追究する目的で、ヒトおよび動物の PS 発現を強く抑制することが知られている 2, 3 の薬物を用いて、PS 発現抑制作用と reserpine スパイク抑制作用の並行性の有無について検討した。

(i) PS 抑制作用の強い imipramine, desipramine, methamphetamine および α -methylmetatyrosine (α -MMT) は reserpine スパイクに対しても著明な抑制作用を示したことより TR スパイクと reserpine スパイクとは共通の発現機序にもとづいて出現する可能性が強く示唆され、reserpine スパイクは PS 発現のペースメーカーの活動水準を示す指標になりうるものと思われた。そして上記薬物の PS 発現抑制作用はいずれも脳中 5 HT および NA を介して発現するものと推論された。

(ii) 一方 pentobarbital および ether は reserpine スパイクに対して著変を来たさなかった。この事実からこれらの薬物による PS 発現の抑制は PS ペースメーカーに対する直接抑制によるものではなく、ペースメーカーから発するインパルスが脳内諸部位へ伝播する過程を抑制することによって発現するものと結論した。

論文審査の結果の要旨

睡眠には徐波睡眠と逆説睡眠の二つが区別される。諸種の催眠薬が逆説睡眠相の発現を抑制することが知られているが、その作用機序についてはほとんど不明のままであった。

著者はウサギを用いて、まず催眠薬が逆説睡眠を抑制するのは脳のどの部分に作用するのかを追究する目的で、電気生理学的研究を行なった。すなわち大脳皮質運動領、海馬、台形体内側核などに慢性的に電極を植え込み、脳波を記録すると共に、頸部僧帽筋、耳翼筋、咬筋などの筋電図や眼球運動などを記録し、ウサギの睡眠覚醒周期のリズムを連続的に記録した。この研究により、逆説睡眠時にはまず橋の台形体内側核に大きなスパイク波が群発し、ついで数秒ないし数十秒遅れて動眼神経核及び顔面神経核などからも同様のスパイク波が出現し、これにほぼ同期して急速眼球運動がみられることが明らかになった。と

くに、台形体核のスパイクは逆説睡眠発現のペースメーカー部位の活動状況を忠実に示す指標になることを明らかにし、この指標を用いた実験から pentobarbital 及び bromiso-valerylurea などの催眠薬は逆説睡眠のペースメーカー部位を直接抑制するのではなくて、ペースメーカーから発するインパルスの脳内諸部位への伝播過程を抑制するものとの推論に達した。

つぎに逆説睡眠発現機構を神経化学的に追求するため、catecholamine や serotonin との関係をしらべた。脳の catecholamine 量や serotonin 量を減少させる作用をもつ reserpine をウサギに投与すると台形体核にスパイク波が群発し、このスパイク波は逆説睡眠時にみられるスパイク波と電気生理学的に区別できず、両者が共通の発現機構にもとずいて出現してくることが示唆された。そこで reserpine スパイクを逆説睡眠スパイクのモデルとして実験を行ない、このスパイクが serotonin や noradrenaline によって抑制されることを明らかにした。またこれらモノアミンの側脳室内投与の実験から逆説睡眠のペースメーカー部位の活動は通常第4脳室底ないしその近傍に存在する serotonin 感受性ニューロン及び noradrenaline 感受性ニューロンによって二重の抑制を受けており、この抑制がはずれたときにペースメーカー部位の活動が開始され、そこから発するインパルスが脳内諸部位へ伝播することによって逆説睡眠が完成されるものと推論した。pentobarbital や bromiso-valerylurea はこの reserpine スパイクを抑制しなかったため、これら催眠薬による逆説睡眠抑制はペースメーカーに対する直接抑制によるのではなく、ペースメーカーからのインパルスが脳内諸部位へ伝播するプロセスを抑制することによるものとの前述の推論を再確認した。以上の知見は催眠薬の作用機序について重要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。