

氏 名	鳥 井 弘 通
	とり い ひろ みち
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 6 1 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専 攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Reserpine の血圧下降作用機転に就て

(主 査)
論文調査委員 教 授 島 本 暉 朗 教 授 山 田 肇 教 授 岡 本 道 雄

論 文 内 容 の 要 旨

Reserpine (以下 R) は各種動物において、特有の鎮静作用とともに遅発性ではあるが、持続性の血圧降下を来す。R による血圧降下が中枢性に発現することについては既に多くの実験的根拠が挙げられている。このように R が仮に中枢性に血圧を下降するとしてもその作用部位ならびに作用機転については未だ知られていることは多くなく、他方、R 自体はすみやかに組織中より消失するにかかわらず、その特有の薬理作用は長時間持続することからその作用は薬物自体の作用よりも R 作用に伴う中枢神経系の Catecholamine および Serotonin の消長に関連して発現すると考えるものが多い。事実 R は種々組織より結合性 5-Hydroxytryptamine および Noradrenaline を遊離する。従来の R に関する実験成績は R 投与 5~6h 内に得られたものが多い。Shimamoto and Oyaizu は Urethane 麻酔兎において視床、視床下電気刺激による強い血圧上昇は Adrenergic に伝達されるものであることを明らかにした。本実験では R の中枢作用および血圧下降作用部位ならびに作用機転をうかがう目的でこれら中枢刺激効果に及ぼす R の影響を正常麻酔動物および Iproniazid (以下 Ip), Amphetamine (以下 Amph), Ephedrine (以下 Eph) および Cocaine (以下 Coc) 前処理動物において検討した。

実験成績

まず R 1.0mg/kg 静注は特有な鎮静および眼瞼下垂および縮瞳等の交感神経系抑制症状を惹起した。しかしながら 0.1mg/kg の総頸動脈内注入(以下頸動注)または Ip 前処理兎への上記用量 R 静注は自発運動を亢進し、散瞳、眼球突出および震顫等の交感神経興奮症状が 10~20m 以内に見られた。しかし 10~20h 後においては R 静注せるものは軽度のやや趣を異にする鎮静を生じた。しかし R 頸動注兎では鎮静は全く見られなかった。

一方、Amph, Eph あるいは Coc を 1~1.5h 前に与えた兎に R を静注あるいは頸動注すると自発運動は亢進し上記のような交感神経興奮症状を呈した。10~20h 後においては外来機械的刺激に対してよく反応するが鎮静的であった。このように、いわゆる見かけ上の鎮静状態を惹起した。Amph, Eph あるいは Coc

を再投与すると再び交感神経興奮症状を呈するが間もなく R 静注時のごとき鎮静状態に復した。

麻酔兎において視床および視床下の刺激による血圧上昇は R 静注により 10~20h 後には消失し, Ip 前処理兎も同様の態度を示した。しかし Ip 前処理兎では R 投与後 30~60m 以内にこの血圧上昇はむしろ増強された。R 頸動注はまた上記中枢刺激効果を 2~3h 内においては増強し, 10~20h 後にもその中枢刺激による血圧上昇は残存した。

Amph, Eph あるいは Coc 前処理兎に R を静注または頸動注すると 2~3h 以後, 時間経過とともに上記中枢刺激効果は急速に減弱し, 刺激を反復すると消失するに至った。一方 R 静注後中枢刺激効果消失の時期に一致して大内臓神経刺激による血圧上昇は消失した。Ip, Amph, Eph あるいは Coc は前処理兎に R 静注せる場合も同様であった。しかし正常兎または Ip, Amph, Eph あるいは Coc 前処理兎に R 頸動注すると大内臓神経刺激効果は消失することなく長時間認められた。

兎の Adrenaline, Noradrenaline 静注による血圧上昇は R 静注 10~20h 後においては無処理, Ip, Amph, Eph あるいは Coc 前処理を問わず著明に敏感となった。

上記の成績から R の血圧下降作用機転に関し中枢作用以外なお末梢臓器 Catecholamine 量が重要な関連を有することが考えられ, その鎮静作用に関しても, 脳および末梢組織内 Catecholamine 量が重要な役割を演ずる可能性を考察した。

論文審査の結果の要旨

本論文は Reserpine の血圧下降機転を麻酔兎において検討したものである。すなわち, Reserpine 1.0 mg/kg の静注後には一般鎮静作用の発現とともに視床または視床下諸核および大内臓神経の電気刺激による血圧上昇は抑制されついに消失した。しかるに, Reserpine 0.1mg/kg の頸動脈内注入では特有の Reserpine 鎮静が見られないのみならず, 前記の血圧上昇は抑制されなかった。Amphetamine, Ephedrine および Cocaine をもって動物を前処置後に Reserpine 1.0mg/kg を静注すると一過性に興奮状態をきたした後に動物は強い鎮静に陥いった。この鎮静期には上記の血圧上昇も消失した。0.1mg/kg の Reserpine の動注時にもこれら薬物投与後 10~20 時間には中枢刺激による血圧上昇は次第に抑制された。

上述の成績から, Reserpine の血圧下降には中枢のみならず末梢組織における Catecholamine の減少が重要な関連を有することが指摘され, Reserpine 作用に関し薬理学的な指針を与えたものと解される。

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。