

氏 名	黒 見 坦 くろ み ひろし
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 99 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 5 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	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	フェノチアジン系鎮痛薬 Methotrimeprazine の作用機序
論文調査委員	(主 査) 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

鎮痛薬のうち麻薬性鎮痛薬の代表である morphine の作用については多くの研究がなされ、かなりの知見が得られているが、フェノチアジン骨格をもつ非麻薬性鎮痛薬 methotrimeprazine (levomepromazine) の作用点および作用機序についての知見は、ほとんど見当らない。

そこで著者は、methotrimeprazine の作用点および作用機序をウサギにおいて、電気生理学的方法を用いて追求し、morphine と比較研究を行った。

まず、種々の感覚刺激によって起こされた脳波覚醒反応を示標として実験した。methotrimeprazine は歯髄刺激による反応を著しく抑制したが、同時に他の種類の刺激による反応も中等度に抑制した。これに対して morphine は歯髄刺激による反応だけを特異的に抑制した。また methotrimeprazine と化学構造の似ている chlorpromazine はすべての知覚刺激による反応を中等度に抑制した。また methotrimeprazine は脳幹網様体賦活系および視床下部賦活系の両賦活系に抑制作用を示し、特に情動の中枢といわれる大脳辺縁系と関係の深い視床下部賦活系に対し著しい抑制作用を有することが見出された。一方 morphine の鎮痛量投与では、両賦活系に対してほとんど作用を示さなかった。

つぎに痛覚求心路の一つとして、ウサギ歯髄求心路をとりあげ、歯髄刺激によって脳の各部位で記録された各種の誘発電位群について、閾値、薬物に対する作用態度、脳の各レベルにおける切断の影響などをしらべた結果、潜時の長い反応が痛覚に密接に関係するとの推論に到達した。methotrimeprazine は潜時の長い反応を視床下部で、また morphine は視床の後核群の部位で、それぞれ特異的に抑制することを見出し、両薬物の痛覚求心路での作用点の違いを明らかにした。

この違いは、morphine 拮抗薬である nalorphine または tetrabenazine 前投与によって methotrimeprazine の鎮痛作用が拮抗されなかった事実からも裏づけされた。

さらに、視床または視床下部求心路の興奮伝達を制禦している大脳基底核と上記薬物の関係を検討した。まず尾状核の条件刺激は坐骨神経刺激によって視床（正中核）で記録された誘発電位に対し抑制効果を

示すが、この抑制効果とアミン作動神経系との関係をしらべた。この抑制は、脳モノアミン遊離薬 *tetrabenazine* 投与で消失し、この作用は *3, 4-dihydroxyphenylalanine* (*DOPA*) 投与では回復しないが、*5-hydroxytryptophane* (*5HTP*) 投与により再び回復することが見出された。したがって、この抑制機序にはセロトニン作動神経系が関与していることが示唆された。この抑制機序に対し、*morphine* は増強効果を示したが、*methotrimeprazine* は逆に減弱効果を示した。

さらに、黒質の条件刺激が、坐骨神経刺激によって視床下部（後部）あるいは視床（正中核）で記録された誘発電位に対し尾状核刺激の場合より強い抑制効果を持つことが見出された。また、この抑制効果が *strychnine* の少量投与で消失し、*picrotoxin* 投与では変化しなかったことより、後シナプス抑制の性格を持つことが指摘された。またこの抑制効果が 1) *physostigmine* 投与で増強され、*atropine* 投与で抑制されたこと、2) *LSD-25* 投与で抑制されたこと、3) *tetrabenazine* 投与で軽度に増強され、それが、*DOPA* 投与で減弱されたことなどから、黒質から視床下部または視床への抑制機序において、コリン作動神経系およびセロトニン作動神経系は促進的な、ドーパミン作動神経系は抑制的な役割をもつことが推論された。黒質から視床下部への抑制効果は *methotrimeprazine* により増強されたが、*morphine* によっては影響をうけなかった。一方、黒質から視床への抑制効果は *morphine* により増強されたが *methotrimeprazine* によっては影響をうけなかった。すなわち *methotrimeprazine* は黒質から視床下部への抑制的制禦を、*morphine* は尾状核および黒質から視床への抑制的制禦をそれぞれ特異的に増強する作用を有することが指摘された。また *methotrimeprazine* の抑制増強作用が *atropine* で拮抗された事実から、この薬物作用発現機序にコリン作動神経が関与していることが示唆された。これに対して、*morphine* の抑制増強作用が *LSD-25* で拮抗された事実より、セロトニン作動神経の関与していることが示唆された。

以上の如く、著者は *methotrimeprazine* の脳内痛覚求心路抑制作用の主な作用点は視床下部であり、この抑制作用発現には、この部位への黒質からの抑制的制禦の増強を介する作用が重要な役割をもつことを明らかにした。これに対し *morphine* の上位脳における痛覚求心路抑制作用の主な作用点は視床で、その部位への黒質または尾状核からの抑制的制禦の増強を介する作用が重要な役割をもつことを明らかにした。また痛覚を含む体性感覚求心路の中樞制禦機構におけるアミン作動神経系の役割について新知見を加えた。

論文審査の結果の要旨

本論文は *methotrimeprazine* の中枢作用とくに鎮痛作用の作用点を電気生理学的手法を用いて解明したものである。すなわち著者はまず本薬物が知覚求心路のうちとくに視床下部賦活系を強く抑制する特色をもつことを明らかにした。さらに痛覚求心路の例として歯髄求心路を採り上げ、作用点を追究した結果 *methotrimeprazine* が視床下部を選択的に抑制することを見出した。またその抑制作用発現には黒質から視床下部への抑制的制禦機構の増強を介する作用が重要な役割をもつことを明らかにした。

また *methotrimeprazine* の抑制作用が *tetrabenazine* や *nalorphine* により拮抗されない事実から、*morphine* の作用機序とは全く異なることを明らかにした。

さらに著者は尾状核あるいは黒質から視床あるいは視床下部への抑制系の性質について薬理学的検討を加え、これらの系にモノアミン作動神経系の関与している可能性を指摘した。

以上の諸知見は薬理学的に重要な価値を有するものと判断される。

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。