

氏 名	倉 石 泰 くら いし やすし
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 181 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 9 月 25 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	脊髄における痛覚制御物質としての noradrenaline に関する 薬理学的研究

(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

近年, morphine の鎮痛作用の発現に, 脳幹から脊髄に到る下行性抑制系の役割が重要視されている。現在知られている下行性神経系としては, ノルアドレナリンー, アドレナリンーおよびセロトニンー作動性などのモノアミン作動神経系がある。この他に, 最近見いだされた「エンケファリン作動神経系」が, 脊髄にも存在することが知られている。もし, morphine が, これらの神経系を介して鎮痛作用を発現するのであれば, これらの神経終末から遊離される神経伝達物質を, 脊髄に直接適用することにより, 鎮痛作用が発現することが期待される。この問題解決の為に, 本研究では, まず無麻酔無拘束ラットの脊髄クモ膜下腔への薬物直接投与法を確立し, これを応用して, 各種の神経伝達物質の中から, 脊髄において痛覚抑制作用をもつ物質を検索し, さらに, morphine や enkephalin を延髄の巨大細胞網様核に微量注射したときに認められる鎮痛作用発現における, 脊髄のモノアミン作動神経系の役割を明らかにする目的で実験を行ない, 以下に述べるような新知見を得た。

I 脊髄における痛覚抑制物質の検索

1. Noradrenaline およびその他のモノアミン性神経伝達物質の脊髄クモ膜下腔投与による鎮痛作用

L-Noradrenaline (NA), L-adrenaline および L-isoproterenol を, ラットの脊髄クモ膜下腔に投与すると, 強力な鎮痛作用が発現し, その効果は, $NA > L\text{-adrenaline} > L\text{-isoproterenol}$ の順であった。NA および L-adrenaline の鎮痛作用は, アドレナリン α -受容体遮断薬 phenoxybenzamine の脊髄クモ膜下腔投与, または麻薬きつ抗薬 naloxone の皮下注射により抑制された。なお, NA を脊髄より上位の大槽(小脳延髄槽)内に投与した場合は, 極めて大量投与で軽度の鎮痛作用を認めたにすぎなかった。

Serotonin, dopamine および dibucaine の脊髄クモ膜下腔投与により, 軽度の鎮痛作用が認められ, L-DOPA, atropine, bethanechol, GABA, glycine および dibutyryl cAMP の脊髄クモ膜下腔投与では, 鎮痛作用は認められなかった。以上の結果より, 脊髄のノルアドレナリン作動神経系が, 痛覚抑制系としての役割の一部を荷っており, その作用は主に, アドレナリン α -受容体を介して発現されるものと

考えられる。また、NA の鎮痛作用は、一部「エンケファリン作動神経系」を介して発現されるものと考えられる。

2. Enkephalin 関連物質の脊髄クモ膜下腔投与による鎮痛作用

Enkephalin は、酵素分解を受け易いことが知られているので、本実験では、酵素分解を受けにくく、しかもエンケファリン様活性をもった、エンケファリン誘導体の D-Ala²-enkephalinamide を用いた。ラットの脊髄クモ膜下腔に D-Ala²-enkephalinamide または morphine を投与すると、強力な鎮痛作用が発現した。また、morphine 投与で起こる鎮痛作用は、麻薬きつ抗薬 naloxone の皮下注射または脊髄クモ膜下腔投与によりきつ抗された。

II Morphine の巨大細胞網様核注射による鎮痛作用発現における脊髄ノルアドレナリン作動神経系の関与について

1. Morphine の巨大細胞網様核注射の脊髄 noradrenaline の代謝に及ぼす影響

Morphine をラット延髄の巨大細胞網様核 (NRGC) 内に注射すると、NA の COMT 代謝産物である normetanephrine (NM) が、脊髄において用量依存的に増加し、この時間経過は、morphine の NRGC 内注射による鎮痛作用の時間経過と良く対応した。Morphine を大縫線核 (nucleus raphe magnus)、下橋網様核、および中脳水道周囲灰白質の各部位に投与しても、脊髄の NM 量は増加しなかった。内在性オピオイドペプチドの methionine-および leucine-enkephalin の NRGC 内注射によっても、脊髄 NM 量が増加し、morphine および enkephalin の脊髄 NM 量増加作用は、麻薬きつ抗薬 naloxone の皮下注射によりきつ抗された。以上の知見は、morphine または enkephalin の NRGC 内注射により、脊髄のノルアドレナリン作動神経系の活動が亢進すること、また、この作用がオピエート受容体を介して発現することを示唆している。カテコラミン作動神経系の変性を起こす 6-hydroxydopamine を NRGC 内に注射しても、脊髄 NA 量は減少しなかったことから、NRGC 内には、脊髄ノルアドレナリン作動神経系の細胞体ないし軸索は存在しないと考えられる。従って、morphine の脊髄 NM 量増加作用は、NRGC→介在ニューロン→NA ニューロンの経路によって発現されるものと考えられる。

一方 morphine の NRGC 内注射では、脊髄において、serotonin の MAO 代謝産物である 5-hydroxyindoleacetic acid の量が変化しなかったことから、NRGC 内に注射した morphine は、脊髄のセロトニン作動神経系の活動には影響しないものと推論される。

2. Morphine の巨大細胞網様核注射による鎮痛作用に対するアドレナリン α -受容体遮断薬の影響

Morphine のラット NRGC 内注射により発現する鎮痛作用は、アドレナリン α -受容体遮断薬 phenoxybenzamine の腹腔内注射により抑制され、アドレナリン β -受容体遮断薬 propranolol およびセロトニンきつ抗薬 methysergide の腹腔内注射では、ほとんど影響されなかった。さらに、morphine および methionine-enkephalin の NRGC 内注射により発現する鎮痛作用が、phenoxybenzamine の脊髄クモ膜下腔投与により抑制された。

以上の結果より著者は、脊髄のノルアドレナリン作動神経系と、「エンケファリン作動神経系」が、生体における痛覚制御機構としての役割の一部を荷っており、NRGC を作用部位とする morphine の鎮痛作用の一部は、脊髄ノルアドレナリン作動神経系の活動の亢進を介して発現されるものと推論した。

論文審査の結果の要旨

Noradrenaline (NA) は中枢神経系において神経伝達物質としてはたらいっていることが明らかにされているが、痛覚求心路における NA の役割についてまだよく分っていなかった。本論文はこの点を明らかにする目的で、脊髄後角における NA の生理学的、薬理学的意義を追究したものである。

著者は、まず、ラット髄(腰髄)クモ膜下腔へ NA を投与することにより、NA が用量依存性に鎮痛作用を発現すること、この効果は adrenaline, dopamine, serotonin よりも強力であることを明らかにした。クモ膜下腔に注入した thiomine 色素の染色状況その他の諸知見から NA 投与による鎮痛効果は痛みの伝達に関与する後角第 1 層ニューロンに作用するものと推論した。また、NA の鎮痛効果はアドレナリン α -レセプター遮断薬 phenoxybenzamine 投与により拮抗されたことから、アドレナリン α -レセプターを介して発現されることを明らかにした。さらにまた、NA による鎮痛効果はモルヒネ拮抗薬 naloxone 投与により拮抗されたこと、および enkephalin 関連ペプチドのクモ膜投与で鎮痛作用を発現したことから、NA の鎮痛作用の少くとも一部は脊髄 enkephalin の遊離を介してはたらくものと推論した。

つぎに、延髄の巨大細胞網様核内に morphine または enkephalin を微量注射すると、脊髄内の NA 代謝産物 normetanephrine 量が増量すること、また、これらの効果は phenoxybenzamine で拮抗されることを明らかにした。これらの事実から巨大細胞網様核に morphine を投与した場合の鎮痛作用の発現に脊髄 NA 作動神経系が関与することを明らかにした。

以上の知見は脊髄における痛覚制御物質としての NA の役割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。