

氏 名	森 昌 弘 もり まさ ひろ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 122 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 1 月 23 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	咳の発生機序と鎮咳薬の作用点に関する研究

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

論 文 内 容 の 要 旨

鎮咳薬の作用点に関する研究は、今までに数多くなされてきたが、咳発生機序の詳細が未解明のため、鎮咳薬の作用点の解析は末梢の伸張受容器の抑制か、咳中枢の抑制かの大略の区別しかできないのが現状である。しかも、咳中枢というのは概念的に使用されている述語であって、その解剖学的局在、構造、機能などの詳細については、まだ不明な点が多い。

そこで著者は、ネコを実験動物として使用し、電気生理的手法によって咳反射の中枢回路を明らかにすることで、中枢性鎮咳薬の作用点を検索し、以下の如き極めて興味ある新知見を得た。

1. 中枢性咳の発生機序と上喉頭神経の延髄内経路との関係について

1) 中枢性咳の発生機序に関する研究

—微小刺激法による中枢性咳反射—

Pentobarbital 麻酔ネコの延髄の各所をタングステン微小電極で刺激し、咳誘発部位を探索した。

(i) 電気刺激による咳発生可能部位は Obex より吻側 3 mm, 尾側 2 mm にわたる細長い部分でこれは弧束核に一致した。

(ii) 咳誘発可能な弧束核刺激電流の強さは、同時に上喉頭神経に逆行性神経活動電位を生じた。また、この延髄刺激による咳反射は Codeine phosphate 2 mg/kg 静注によってよく抑制された。

(iii) 以上の事実から、従来より中枢性鎮咳薬の作用点決定の手段とされてきた延髄刺激による咳反射は、単に延髄への上喉頭神経の上行性線維の神経終末を刺激しているのに過ぎないことが強く示唆された。さらに、延髄には微小刺激によって駆動しうる咳の中枢が限局して存在しているのではなく、末梢からの刺激インパルスが、延髄に広く分布する特定のニューロングループによって統合 (integrate) されて、咳反射を構成するであろうと推論した。

2) 上喉頭神経の延髄内経路とそれに及ぼす鎮咳薬の影響

Pentobarbital 麻酔ネコを用いて上喉頭神経の延髄内経路を誘発電位法で検索し、それに及ぼす鎮咳薬

の影響をしらべた。

- (i) 上喉頭神経は、延髄の孤束核へ第一次神経終末を作る。孤束核ニューロンは、上喉頭神経刺激に潜時 1~5 msec で応答し、同神経を単発あるいは連発 (20 Hz) 刺激しても、1~2 発のスパイク放電を示すにすぎない。この事実から、孤束核ニューロンにおいては、咳反射をおこすように末梢神経インパルスの統合が行われている可能性は少ないと推論した。
- (ii) 上喉頭神経の刺激は、舌下神経核において潜時 20 msec の陰性誘発電位を生じた。
- (iii) 上喉頭神経は延髄外側呼吸性ニューロンにもつながりを持ち、上喉頭神経の単発刺激は、そのニューロンの近傍において、潜時 10 msec、持続 25 msec の陰性電位を生じた。
- (iv) 上喉頭神経は迷走、反回神経運動核である疑核ともつながりを持ち、上喉頭神経の単発刺激は疑核運動ニューロンに潜時 4~5 msec でスパイク放電を生じ、上喉神経の 20 Hz 刺激は burst 状放電を生じた。
- (v) 疑核運動ニューロンの細胞内誘導によって、さらに詳しく上喉頭神経と疑核運動ニューロンのつながりを探索した。同側迷走神経刺激は、疑核運動ニューロンに逆行性スパイク電位を生じ、それに続く順行性の興奮性シナプス後電位 (EPSP) とさらにそれに続く抑制性シナプス後電位 (IPSP) を生じた。上喉頭神経刺激は疑核運動ニューロンに EPSP-IPSP を生じ、上喉頭神経の連発刺激 (20 Hz) によって IPSP が消失し、100~200Hz の刺激で EPSP を減小せしめた。しかし (iv) で認めた細胞外記録による疑核運動ニューロンの、上喉頭神経刺激 (20 Hz) による burst 状放電を説明しうるシナプス電位の変化は充分記録できなかった。
- (vi) Codeine phosphate 2-8 mg/kg, Oxymetabanol 1-2mg/kg 静注は上喉頭神経単発刺激した際の上記のいずれの電位にも影響を示さなかった。一方、同用量の Codeine Phosphate, Oxymetabanol は、上喉頭神経の 20 Hz 刺激による疑核運動ニューロンの burst 状誘発放電を抑制した。
- (vii) 以上の事実から、上喉頭神経からのインパルス延髄内で孤束核を経由して舌下神経核、呼吸性ニューロン、疑核運動ニューロンなどへ伝えられるが、特に疑核運動ニューロンでは上喉頭神経からのインパルスは統合されており、Codeine phosphate や Oxymetabanol などの中枢性鎮咳薬は、少なくとも孤束核から疑核の間に存在すると思われる上喉頭神経インパルスの統合回路を抑制する可能性があるとして推論した。

2. 咳反射時における疑核ニューロン活動と鎮咳薬の影響

上記の結果から、著者は疑核運動ニューロンに、統合されたインパルスを与えるようなニューロンあるいはニューロングループの存在の有無を検討すべきであると考えた。そのようなニューロンは 1) 末梢の咳誘発刺激に応答すること、2) 咳反射時のみ活動すること、3) 運動ニューロン以外であること、の条件を満たすべきものと考えられる。

そこで著者は、Pentobarbital 麻酔及び Pentobarbital 麻酔-Gallamine 不動化ネコの疑核ニューロンについて、タングステン電極で探索した。

- (i) 13匹の Pentobarbital 麻酔ネコで総計 103 個の疑核ニューロンの活動を記録したが、そのうち 63 個は吸気性ニューロン、5 個は呼吸性ニューロン、32 個は静止ニューロン、3 個は不規則放電ニューロンに分類さ

れた。静止ニューロンのうち6個は上喉頭神経刺激に応答し、咳反射時に burst 状放電を生じた。

(ii) 17匹の Pentobarbital 麻酔 -Gallamine 不動化ネコで総計118個の疑核ニューロン活動を記録した。

その内訳は、呼息性運動ニューロン14個、吸息性運動ニューロン18個、静止運動ニューロン10個であり、呼息性介在ニューロン17個、吸息性介在ニューロン27個、静止介在ニューロン21個、不規則放電介在ニューロン11個であった。静止介在ニューロン21個のうち、15個は上喉頭神経の 20 Hz 刺激および発咳効果があると言われている 1.1-dimethyl-4-phenyl-piperazinium (DMPP) または Lobeline の総頸動脈注入で呼息性に burst 状放電を示した。この種のニューロンは初めにあげた3条件を満たすもので、著者はこれを A—neuron と名付けた。

(iii) 鎮咳薬は上喉頭神経の 20 Hz 刺激による A—neuron の burst 状放電をよく抑制した。その強さは、Dextromethorphan hydrobromide, Codeine phosphate, Chloperastine, Noscapine の順列であった。麻薬性鎮痛薬もよく A—neuron の活動を抑制し、その強さは Fentanyl citrate, Methadone hydrochloride, Morphine hydrochloride, Dimethylthiambutene hydrochloride 順列であった。この抑制の順列は他の方法における鎮咳効力のそれと大体一致した。

(iv) 以上の結果から、A—neuron が中枢において末梢からの咳誘発刺激を受け、その統合機能によって他の運動ニューロンへインパルスを送り、咳反射の構成に重要な役割を果たしており、鎮咳薬はこの A—neuron の活動を抑制して咳を鎮めるのであろうと推論した。

論文審査の結果の要旨

本論文は咳の発生機序を究明し、中枢性鎮咳薬の作用点を明らかにする目的で行なったものである。

著者は実験動物としてネコを選び、電気生理学的方法によって検討を加えた。まず咳の中枢の存在部位をより明確にとらえるために、微小電極を用いて延髄の諸部位を刺激し、咳を誘発できる場所は弧束核に限局していること、その際この刺激が上喉頭神経の上行性線維の終末を刺激することが咳発生の必要条件であることを明らかにした。また上喉頭神経は弧束核のみならず舌下神経核、疑核、外側延髄の呼息性ニューロンなどともつながりをもつことを明らかにした。このうち、疑核に存在する特定のニューロン (Aニューロンと命名) が咳発現時にのみ活動することを見出し、このニューロンが末梢からのインパルスを統合して、咳運動を構成する重要な役割をもつものと推論した。

鎮咳薬である Dextromethorphan, Codeine, Chloperastine などは疑核Aニューロン活動を抑制することを見出し、この作用が咳を鎮める上に重要な役割をもつものと推論した。

以上の研究は鎮咳薬の薬理学的研究に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。