

氏 名 犬 飼 利 也
学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 論 薬 博 第 142 号

学位授与の日付 昭 和 50 年 3 月 24 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 **Benzomorphan系化合物の鎮痛作用に関する薬理学的研究**

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

鎮痛薬としては古くから解熱性鎮痛薬と麻薬性鎮痛薬が知られており、特に morphine を代表とする麻薬性鎮痛薬は、強力な鎮痛効力を有するために広く臨床的に使用されている。しかし、morphine は呼吸抑制作用、嘔吐作用等の副作用の他に連用により耐性および身体的依存性を生ずるので、これらの欠点を持たない新しい鎮痛薬の出現が待望されている。

著者は1967年以来、主として benzomorphan 系化合物を中心に非麻薬性強力鎮痛化合物の検索を行い2種の興味ある新規化合物、ID—1229および ID—4051を得るに至った。著者はこれら化合物の一般行動におよぼす作用、鎮痛効力、身体的依存性、麻薬拮抗性等の検討を通じて ID—1229および ID—4051の興味ある薬理学的特性を明らかにし、麻薬拮抗性のない化合物から非麻薬性鎮痛薬を得る新しい可能性を示唆した。さらに著者は、電気生理学および生化学的手法を用いてこれら化合物の中樞作用の作用機序に関する検討を行い以下のごとき新しい知見を得た。

1 Benzomorphan 系鎮痛薬の薬効評価に関する研究

1) Benzomorphan 系化合物の一般行動に及ぼす作用ならびに鎮痛効力にもとづくスクリーニング

(i) 約200の新規 benzomorphan 化合物について、実験動物の一般行動におよぼす作用を Irwin の多次元観察法にもとづき検討を行い2群の興味ある化合物を見いだした。

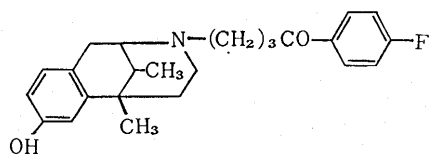
① 側鎖に butyrophenone を有する化合物群は実験動物に鎮静、自発運動の減少、筋弛緩、閉眼、呼吸数の減少等 tranquilizer 様の変化をもたらし、現在、非麻薬性鎮痛薬として臨床的に用いられている唯一の benzomorphan 化合物である pentazocine のもつ副作用（悪心、嘔吐、興奮作用等）をもたない薬理学的特性を有するものであると考えられた。

② 側鎖に cyanoalkyl を有する化合物群はきわめて低い投与量で、眼球突出、挙尾、瞳孔の縮小等 morphine 様の作用を示した。この側鎖は現在まで薬理作用の報告のない新規なものである。

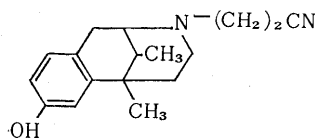
(ii) 化学的刺激法を中心とする鎮痛効力の評価の結果①群では ID—1229が、②群では ID—4051が最も

強い鎮痛効力を示した。

ID-1229 (2-[3-(p-fluorobenzoyl)-1-propyl]-1-propyl)-5 α , 9 α -dimethyl-2'-hydroxy-6, 7-benzomorphan) および ID-4051 (2'-hydroxy-2-(β -cyanoethyl)-5, 9-dimethyl-6, 7-benzomorphan) の化学構造式は以下の通りである。



ID-1229



ID-4051

ID-1229の鎮痛効力はマウス酢酸 writhing 法で pentazocine の約4倍, ラット bradykinin (以下BK) 法で約1/2, ウサギBK法で5倍以上であり, 機械的刺激法および熱刺激法では無効であった。ID-4051の鎮痛効力は, マウス酢酸 writhing 法で morphine の約1.5倍, ラットBK法で約7倍, ウサギBK法で40倍以上であり, Tail Pinch 法では約2倍, Hot Plate 法で morphine と同程度であった。両化合物は臨床での効果を十分期待し得る鎮痛効力を示したものと考えられた。

2) ID-1229およびID-4051の身体的依存性の評価

細谷らの方法にもとづきラットを用いて身体的依存性の評価を行った。morphine 様の麻薬については, 薬物連続投与後の薬物中断時にみられる体重の激減が麻薬性のよい指標となることが知られている。ID-1229およびID-4051の連続投与後の薬物中断時にはラット体重の有意な変化が認められず両化合物が麻薬に属さない可能性を強く示唆した。morphine addict ラットに対すぬ薬物置換実験および薬物連続投与とラットに対する nalorphine の投与の結果も上述の可能性を支持するものであった。

2 ID-1229およびID-4051の中樞作用に関する電気生理学的研究

1) ID-1229およびID-4051の中樞作用に関する脳波学的研究

ID-1229の投与 (0.01~0.5mg/kg iv) はウサギ自発脳波を安静波型にした。この脳波変化は nalorphine 投与で拮抗されず morphine様化合物との差異が認められた。ID-4051の投与 (0.01~0.1mg/kg iv) も同様な脳波の徐波化がみられたが, この変化は nalorphine により, 完全に拮抗された。

脳波覚醒反応を指標として歯髄, 中脳網様体, 視床下部後部および視床正中中心核の刺激閾値に対する薬物の作用を検討した。ID-1229およびID-4051は, 比較的純粋に痛覚刺激となると考えられる歯髄刺激の閾値を中脳網様体, 視床下部後部, および視床正中中心核の刺激に比し, 選択的に強く上昇させ, これら化合物が, 痛覚を選択的に抑制するものであることを推論させた。

2) 誘発電位を指標としたID-1229およびID-4051の中樞における作用点の検索

第3腰髄の高さで脊髄を半側切断した動物において刺激と反対側の脊髄上行路から記録される活動電位は痛覚に関係の深い電気活動のみを選択的に記録することになると考えられる。

著者はウサギでこうした標本を用いて坐骨神経刺激時の大脳皮質知覚領, 特殊痛覚視床路の中継核である視床後外腹側核および汎性視床皮質路の中継核である視床正中中心核から記録された誘発電位を

指標として ID-1229 および ID-4051 の鎮痛作用の中枢での作用点の検索を試みた。実験はすべて penobarbital 麻酔下に行った。

(i) ID-1229 (0.5mg/kg iv), ID-4051 (0.1mg/kg iv) とともに皮質知覚領で記録される誘発電位の形に変化をもたらしたが変化の pattern は両者異なり, ID-4051のそれは morphine (4 mg/kg iv) 投与時の変化の方向と一致した。この変化は morphine と同様 nalorphine により拮抗された。ID-1229 による変化は nalorphine により拮抗されなかった。

(ii) 両化合物は視床後外腹側核から記録される誘発電位の形を変化させた。ID-1229 (0.5mg/kg iv) による変化の方向は morphineのそれと異なり haloperidol の大量 (2.5mg/kg iv) あるいは levomepromazine (1 ~ 4 mg/kg iv) 投与時の変化と同方向であった。

ID-4051 投与時の変化は morphineのそれと同方向であった。

(iii) ID-1229 (0.5mg/kg iv) の投与は視床正中中心核から記録される誘発電位に影響を与えなかった。ID-4051 (0.1mg/kg iv) の投与はこの誘発電位の形を著明に変化させ, その方向は morphine (4 mg/kg iv) 投与時のそれと一致した。

上述の結果は両化合物が末梢から皮質に至る痛覚求心路の間に作用を有し, その作用点が視床レベルに至る求心路にも存在すること, ID-4051の鎮痛作用の発現には視床正中核へ入る求心路への作用も考慮されるべきであること, ID-4051はきわめて morphine に近い性質を有し, ID-1229 は前者とやや異なり phenothiazine 系鎮痛薬である levomepromazine 等とも似た性質も有することを推定させた。

3) ID-1229 および ID-4051の脊髄後角ニューロンに対する作用の検討

ID-1229 (1 mg/kg iv) および ID-4051 (0.1mg/kg iv) の投与は BK に反応する脊髄後角ニューロンにおいて BK 動注後の単一放電の増加を抑制し, この抑制作用は 脊髄動物においては認められなかった。従って両化合物は morphine 同様, 上位中枢から下降性に脊髄後角に抑制作用を有し, 本作用もまた鎮痛作用発現に寄与するものと考えられた。

3 ID-1229および ID-4051の作用機序とくに中枢モノアミンとの関係について

福井・高木および塩見・高木は morphine の鎮痛作用が線状体 dopamine および延髄からの下行性モノアミン系を介して発現することを明らかにしているので ID-1229および ID-4051 の両化合物についても同様のメカニズムが関与しているかどうかを検討した。

(i) ID-1229 (10mg/kg sc), ID-4051 (2.5mg/kg sc) の投与は, 線状体 dopamine 量に有意な変化を与えず, その monoamine oxydase (MAO) による代謝産物である 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) 量を有意に増加させた。また ID-1229投与時には dopamine の MAO および catecho-O-methyltransferase (COMT) による代謝産物 homovanillic acid (HVA) 量を著明に上昇させた。両化合物の線状体での dopamine代謝の促進作用はその鎮痛作用発現と密接に関連すると考えられた。

(ii) ID-1229 (10mg/kg sc) の投与は脊髄 noradrenaline (NA) 量およびその COMT による代謝産物 normetanephrine (NM) 量に有意な変化をもたらさなかった。この時, 脊髄 serotonin (5-HT) 量には有意な変化がなく, その MAOによる代謝産物 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) 量を著明に増加させた。

ID-4051 (2.5mg/kg sc) の投与は脊髄 NA 量に変化を与えず脊髄 NM 量を有意に増加させた。この時脊髄 5-HT 量および 5-HIAA 量には有意な変化がなかった。

上位中枢から脊髄への下降性抑制作用の発現は ID-1229 においては 5-HT 作動神経の活性化を介して、ID-4051 においては NA 作動性神経の活性化を介して主として行われるものであると推論された。

論文審査の結果の要旨

従来、非麻薬性で、かつ鎮痛作用の比較的強い薬物として benzomorphan 骨格をもつ pentazocine が知られていたが、本研究者犬飼は pentazocine よりも優れた鎮痛薬の創製を企図して、約 200 種に及ぶ benzomorphan 系新化合物について、薬理学的スクリーニングを行ない、有望な二つの化合物を得た。一つは benzomorphan 側鎖に butyrophenone 基をもった化合物 ID-1229(2-[3-(p-fluorobenzoyl)-1-propyl]-5 α , 9 α -dimethyl-2'-hydroxy-6, 7-benzomorphan) であり、他の一つは側鎖に cyanoalkyl 基をもった ID-4051(2'-hydroxy-2-(β -cyanoethyl)-5, 9-dimethyl-6, 7-benzomorphan) である。

両化合物ともに、動物実験で身体的依存性を生ぜず、かつその鎮痛作用をブラジキニン発痛法で効力評価したところ、十分臨床的使用に耐えられるものと判定された。

マウスの実験において ID-1229 は鎮痛作用の他にトランキライザー様鎮静作用をもつこと及び nalorphine で拮抗されないことなどからみて morphine とは異なった作用態度を示し、一方 ID-4051 は多くの点で morphine と類似の作用態度を示した。

両化合物の鎮痛作用の作用点を明らかにする目的で、電気生理学的手法を用いてウサギで実験を行ない、両化合物ともに脊髄後角ニューロンに対する抑制作用を有すること、そしてこの抑制作用は上位中枢からの下降性抑制経路を介して生ずることを明らかにした。

さらに両化合物の作用機序について神経化学的検討の結果、ID-1229 の脊髄後角に対する下降性抑制作用はセロトニン作動神経を介して、ID-4051 のそれはアドレナリン作動神経を介して発現することを示唆する知見を得た。なお ID-1229 は現在臨床試験中であるが、現在までのところ、有望な鎮痛作用をもつことが認められている。

以上の知見は benzomorphan 系化合物の鎮痛薬の薬理作用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。