

Title	鎮痛薬殊にモルヒネの効果と大脳内グルタミン酸代謝との関係について
Author(s)	金戸, 洋
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28240">https://hdl.handle.net/11094/28240</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 2 】

氏名・(本籍)	金 戸 洋 <small>かね と みろし</small>
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 9 号
学位授与の日付	昭 和 34 年 8 月 5 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	鎮痛薬殊にモルヒネの効果と大脳内 グルタミン酸代謝との関係について (主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 羽野 寿 教授 上原喜八郎 教授 川崎近太郎

論 文 内 容 の 要 旨

鎮痛薬，殊にモルヒネの効果と大脳内グルタミン酸代謝との関係について

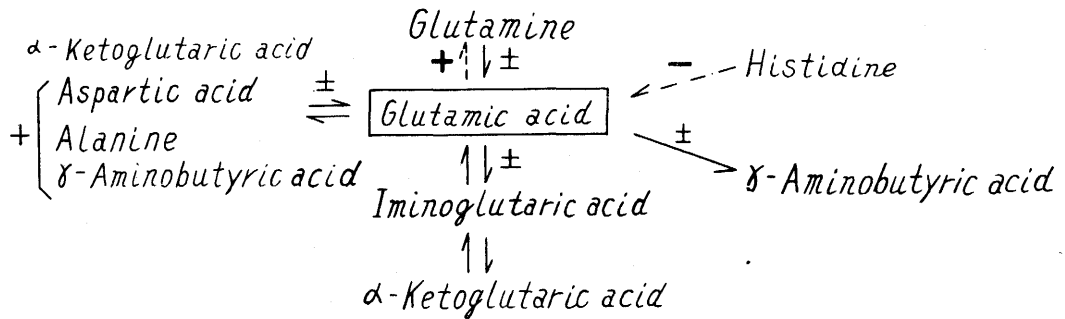
鎮痛薬は臨床上必須であるが故に，この種薬物の合成が種々の立場から試みられつつあるが，麻薬であるモルヒネに優るものは未だ現われず，一方鎮痛効果をもたらす作用機序の解明にも多くの先人が努力を重ねて来たに拘らず，モルヒネの作用部位のみならず，効果を発現するに必要な関連因子についても不明な点が多い現状である。

近年になって脳神経に関する薬理学的な研究に，生化学を導入し，脳の特殊な機能と，それを発揮するための代謝様式を解明しようとする企てが一部行われ，グルタミン酸の脳内に於ける意義が注目される様になったが，今尚鎮痛効果と脳内グルタミン酸代謝との関係を明らかにした研究は極めて少い。

本論文の内容はこの点を解明しようとした実験成績である。

即ち私は本論文の実験に先立ち，予め吟味した検定法によって鎮痛効果の強弱に関与する自律神経並びに脳下垂体と副腎との関係を検討し，鎮痛効果の発現に副腎皮質ホルモンが不可欠であるとの成績をえたので，主にモルヒネを中心としてその発現の機作を脳内グルタミン酸代謝の面から窺うことにした。

in vitro の実験では，Morphine, Ohton, Meperidine 等の鎮痛薬がグルタミン酸に関連する各種の酵素系に対し，僅かにグルタミン合成酵素の活性を促進するが，ヒスチジンからグルタミン酸の生成を抑制する他はグルタミン酸の脱炭酸酵素，脱水素酵素，グルタミナーゼ I，トランスアミナーゼ (Glutamic-oxalacetic, Glutamic-pyruvic,  $\gamma$ -Aminobutyric acid- $\alpha$ -Ketoglutaric acid transaminase) などの活性には全く無影響であった。この成績の結論を図示すれば次の通りである。



然し一方 in vivo の実験に於て、各種鎮痛薬の投与によって、大脳内グルタミン酸量が増加し、大脳内グルタミン酸量を増加させる $\alpha$ -ケトグルタル酸が Morphine の鎮痛効果を増強し、又投与した Morphine の大脳内への分布量を増加させることを証明した。このことは鎮痛効果の発現と大脳内グルタミン酸との間に密接な関連性のあることを想わしめた。

そこで先に私の見出した鎮痛効果の発現に不可欠である副腎皮質ホルモン DOCA, Hydrocortisone 等を Morphine と併用し、又 Morphine の効果に著明な拮抗作用を有する Nalorphine を併用した実験によって、Morphine 鎮痛効果の発現或は増強時には大脳内グルタミン酸量が増加し、他方鎮痛効果の減弱或は抑制時にはほぼ正常値に止まることを明らかにした。

以上の実験成績によって、脳機能の維持に重要といわれる大脳内グルタミン酸が、鎮痛薬の効果発現に重要な役割を演じ、しかもこれが副腎皮質のホルモン類によって調節されていることを明らかにした。

### 論文の審査結果の要旨

鎮痛薬の作用機序を解明しようとする研究は甚だ多いが、之を脳の代謝過程から検討した研究は比較的少く、殊に脳の機能に重要とされている L-グルタミン酸関連酵素系に対する鎮痛薬の作用は殆んど不明に近い状態であった。

本論文は鎮痛薬殊にモルヒネを主となし、之に拮抗するナロルフィン及び著者が既に明らかにしたモルヒネの鎮痛効果と密接な関係をもつ DOCA とハイドロコチゾン を使用し、モルヒネの鎮痛作用と大脳内グルタミン酸量の消長との関係を3章に分けて明らかにしている。

第1章ではグルタミン酸の生成或は分解に関与する酵素系に対しモルヒネ、オートン (1,1-Dithienyl-3-dimethylamino-1-butene) 及びメペリジン (Ethyl-1-methyl-4-phenyl-piperidine-4-carboxylate) が如何なる影響を与えるかを試験管内の反応によって検討したものである。その結果比較的大量の鎮痛薬を使用しても

1. グルタミン酸の脱炭酸及び脱水素酵素, グルタミナーゼ I, 3種のトランスアミナーゼ (Glutamic-oxalacetic, Glutamic-pyruvic,  $\gamma$ -Aminobutyric acid- $\alpha$ -ketoglutaric acid transaminase) の活性には全く影響を与えない。

2. 然し L-ヒスチジンからグルタミン酸への生成を抑制し、又グルタミン酸から L-グルタミン合成へ

の過程を僅かに促進させる。

即ちこの種鎮痛薬は比較的大量でも、グルタミン酸の消長に関与する酵素系に著明な直接作用を及ぼさないことを明らかとなし、むしろ体内に於ける生理機構から追求すべきことを示唆している。

第2章ではマウス或はラットに鎮痛薬を皮下投与し、効果の最高期に摘出した大脳内のモルヒネ及びグルタミン酸量を一定の方法で定量し、両者の相互関係に重点をおいて検討したものである。その結果

1. 大脳内のグルタミン酸量は各鎮痛薬によって増加する。
2. モルヒネの鎮痛効果はグルタミン酸と併用しても強くならないが、 $\alpha$ -ケトグルタル酸では之を強め、大脳内の遊離モルヒネ量も増加させる。

即ち鎮痛効果の発現と大脳内グルタミン酸量の増加、或は大脳内遊離モルヒネ量との間には一定の関係があることを明らかにしている。

第3章ではモルヒネの鎮痛効果を強める DOCA と、反対に弱めるヒドロコルチゾン及び拮抗薬ナロルフィンを用い、第2章と同様な方法を以て、マウスの大脳内グルタミン酸量の消長から、相互の関係を検討したものである。即ち

1. 上記ホルモンを投与しても、正常マウスの大脳内グルタミン酸量には変化がない。然しモルヒネで増加するグルタミン酸量がヒドロコルチゾンによって減少し、DOCA によって更に増加する。
2. ナロルフィンは大脳内グルタミン酸量には影響を与えないが、モルヒネによる鎮痛効果と大脳内グルタミン酸の増量を抑制する。
3. 副腎の剔出によって減少した大脳内グルタミン酸量はモルヒネによって増加しないが、ヒドロコルチゾンでは更に減少し、DOCA では正常値に回復する。然しモルヒネと両ホルモンをそれぞれ併用すればグルタミン酸量は増加する。

即ち大脳内グルタミン酸量の消長について、モルヒネとその鎮痛効果に関与する両ホルモン並びにそれぞれの併用による作用を、正常動物と副腎剔出動物とをもって比較検討し、他方ではモルヒネによるグルタミン酸の増量を拮抗薬ナロルフィンが抑制することを明らかにしている。

要するに本論文は試験管内、正常動物及び副腎剔出動物の実験によって、モルヒネ鎮痛効果の発現乃至増強時には大脳内グルタミン酸量が増加し、減弱乃至抑制時にはほぼ正常値に止り、しかもこれが一定の副腎皮質ホルモンによっても調節されているとの新しい知見を見出したことは、モルヒネの複雑な作用機序の解明に学術上重要な貢献をなしたもので、博士論文として十分な価値あるものと認める。