

Title	ヒガンバナ主成分Lycorine 1の体温下降作用機転について
Author(s)	松井, 正規
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28532
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【 2 】

氏名・(本籍)	松 井 正 規
	まつ い せい き
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 411 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 3 月 25 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	ヒガンバナ主成分 Lycorine 1 の体温下降作用機転について
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 羽 野 寿 教 授 青 木 大 教 授 青 沼 繁

論 文 内 容 の 要 旨

ヒガンバナアルカロイドに関する薬理作用については既に種々の報告もあるが、そのうち Lycorine (以下 L.) は催吐性祛痰剤として使用されていることは周知の事実であり、又中枢神経系に対して抑制的な影響を与えることが知られている。われわれもまた L. と Lycorenine の一般薬理作用を検討したところ、L. にマウスに対する鎮痛効果及び正常家兎に対する体温下降作用のあることを認めたので、私は L. の体温下降作用の薬理学的な機序を明らかにする目的で本研究を行なった。

即ち第1章ではラットの直腸温を指標として、諸種発熱物質、中枢並びに自律神経系に作用する薬物を併用することにより、薬理的な面から L. の作用部位を追究し、第2章においては L. の体温下降作用の末梢性機転を主として物質代謝の面から明らかにする目的で、in vitro において諸種発熱物質と L. との関係について実験を行ない、次の結果を得た。

第1章 諸種薬物併用による Lycorine の体温下降作用

ラットの直腸温を指標とし、L. の体温下降の作用機序を窺わんとして、二、三中枢抑制剤、自律神経毒、発熱物質併用によりどのように影響されるかを検討した。

1. L. の極めて少量投与によって明らかに体温は下降し、更に増量するに従って下降度は強く、皮下、腹腔、静脈内注射の何れの場合にも、一定時間後にほぼ同様な体温迄下降したが、その持続時間には若干の相異がみられた。又この際呼吸数は著変がないか或いはやや増加する傾向を示したが、呼吸は深大となり四肢及び耳朶の血管が著明に拡大することを認めた。
2. 中枢性解熱鎮痛薬である Aminopyrine と L. とを併用すれば Aminopyrine の体温下降作用は増強され、Aminopyrine と L. とは体温下降に対し協力作用を有することを認めた。
3. 中枢神経系をはじめ諸種の体温調節機構を遮断する Chlorpromazine に L. を併用しても、Aminopyrine の場合においてみられた協力効果は全く認められなかった。

4. 主として筋肉性に（中枢性）体温を下降せしめる **Barbital** の前処置によって体温がほぼ一定に迄下降した時に、**L.** を投与しても体温は更に下降せず、むしろ正常体温への回復をやや促進させる傾向が窺えた。
5. 中枢とは無関係で末梢的（臓器組織内）な発熱物質である **2, 4-Dinitrophenol**（以下 **DNP**）の発熱は **L.** の併用によって抑制された。
6. 末梢的に組織のエネルギー代謝就中肝の **Cyclophorase** 活性を促進させて熱の産生を充める発熱物質 **Tetrahydro-β-naphthylamine** に対し、**L.** の解熱効果は現われにくかった。
7. **L.** が中枢性に交感神経系を介する体温調節機構に働くか否かを知る目的で、この調節機構を **Antipyrine** で麻痺して、明らかに体温が下降している時に **L.** を投与したが、更に体温が下降することを認めた。
8. **Pseudomonas fluorescens** の有効菌体成分であり、中枢性に交感神経系を介して発熱させる **T.T.G.** の発熱は **L.** の併用によって抑制された。又 **L.** 投与による体温下降時に **T.T.G.** の発熱作用は現われた。
9. **L.** が副交感神経性に働くかどうかを検討するために、迷走神経を介して中枢性に体温を下降させる **Picrotoxin** で体温が下降している時に **L.** を投与したが、**L.** の体温下降作用は減弱した。
10. **L.** の体温下降作用は交感神経の末梢遮断薬である **Benzylimidazoline** の前処置により影響をうけず、又副交感神経の末梢興奮薬である **Pilocarpine** 及び **Eserine** の前処置では、**L.** の体温下降は比較的増強される傾向を認めた。一方副交感神経の末梢遮断薬を用いたところ、**Diphemine** 前処置では余り影響をうけず、**Atropine** によってかなり強く抑制された。更に **L.** の体温下降作用は自律神経の節遮断薬 **Tetraethyl ammonium bromide** によって余り影響をうけなかったが、これと類似の作用を有する **Hexamethonium** 前処置では比較的減弱された。しかしいずれの薬物も **L.** の体温下降を完全には抑制し得なかった。又 **L.** の体温下降時にみられる下痢症状は上記 **L.** の体温下降作用を抑制する各薬物によって阻止された。

以上 **L.** の体温下降作用は一般に中枢性作用をもつ薬物のうち、交感神経性よりも副交感神経性に興奮させる薬物によって減弱されることを認めたので、**L.** は副交感神経系の中核側の機能を充めるものと考えられる。

第2章 物質代謝面から窺た **Lycorine** による体温下降作用の機転

前章において末梢的な発熱物質 **DNP** の発熱が **L.** によって強く抑制されることを知った。そこで本章では、**L.** の解熱機転を化学的な熱産生即ち物質代謝の面から検討する目的で、主に酸化と **ATP**-合成の共転反応を阻害して、化学的に発熱させる物質として理解されている **DNP** 及びその他二、三の発熱物質を用い、これらに対する **L.** の作用態度を窺わんとした。

1. ラット大脳皮質切片、ラット或いはマウス大脳-Homogenate の **DNP** による呼吸促進作用（基質 = **Glucose**）は **L.** の添加によって阻害をうけた。又マウス大脳-Homogenate を使用した場合、基質として **Glucose** の代りに **Lactate** 或は **Pyruvate** を用いても、同様に **DNP** の呼吸促進作用は **L.** によって阻害された。

2. ラット肝切片においては、Glucose の存在下 DNP によって著明な呼吸促進作用は認められず、逆に阻害効果の現われる場合がみられた。然し DNP の比較的低濃度において僅かに促進作用が認められ、この際L.の共存によって促進作用は阻害された。
3. 骨格筋標本として用いたラット横隔膜においては、DNP によって呼吸促進作用を認めたが、この作用はL.の共存によって明らかに阻害された。
4. DNP と類似の作用によって発熱させるといわれる Methylene blue は、ラット肝切片の組織呼吸を一定範囲内の濃度に於て DNP と同様に促進させるが、この作用はL.の併用によって阻害された。なお中枢性発熱物質 T.T.G.は肝切片の組織呼吸に対して何ら促進作用を示さず、従ってL.併用によっても影響はみられなかった。
5. マウス肝-Homogenate の Tetrahydro- β -naphthylamine による呼吸促進作用(基質 = Succinate)はL.の併用によって何ら変化をうけなかった。
6. ラット肝-Mitochondria の DNP による酸化的磷酸化反応阻害作用(基質 = α -Ketoglutarate)はL.の共存下で或る程度回復された。

第3章 結 論

以上ヒガンバナ主成分L.の体温下降作用の機転に関し、諸種の薬理学的実験を行ない、次の結論を得た。

1. L.の体温下降作用は極めて複雑なもので、その体温下降の一因は主に副交感神経系の機能を中枢性に優位とするためであると推論される。
2. L.は呼吸を深大、皮膚血管を拡大して末梢での熱放散を増加させ、同時に臓器内における神経性の熱産生を減退させる。
3. L.は 2,4-Dinitrophenol による組織細胞内の不完全な酸化的磷酸化反応を或る程度回復させて熱の異常な産生を抑制する。

論文の審査結果の要旨

ヒガンバナは催吐性祛痰剤に使用される植物であり、その主成分 Lycorine (L.)に関する薬理学的研究は、既に多方面にわたって行なわれて来たが、体温下降作用については全く未知の分野であった。

本論文はその作用機転を明らかにする目的で行なった研究成績で2章から成る。即ち第1章において著者はラットを使用し、直腸温を指標として中枢抑制剤、自律神経毒及び発熱物質に対するL.の作用態度を比較し、次の実験成績を得た。

L.の投与量に応じて体温は強く下降し、呼吸の深大と末梢血管の拡大を認めた。L.は Aminopyrine の体温下降作用に対し協力的に増強するが、Chlorpromazine のそれには協力的に作用しなかった。中枢性に交感神経系の体温調節機能を Antipyrine で遮断して下降した体温は、L.によって更に下降するが、Picrotoxin で中枢性に迷走神経を興奮させた場合は、L.の下降作用が減弱した。また主に筋肉性の体温調節機構を中枢性に遮断する Barbital で前処置した場合の体温の下降は、L.によって回復する傾向があった。自律神経の節遮断並びに末梢側に作用する諸種薬物は、Atropine を除いてL.の下降作用に顕著な影響を与えなかった。

発熱物質のうち中枢性に交感神経系の機能を充める菌体成分 T.T.G 或は末梢臓器内で熱産生を充める 2,4-Dinitrophenol (DNP) の発熱は, L. によって抑制されたが, Tetrahydro- β -naphthylamine (THNA) の発熱は著明な影響を受けなかった。更に第 2 章において著者は *in vitro* の実験によって, L. の体温下降の作用機転を化学的な熱産生面から検討するため, 上記 DNP 並びに二, 三発熱物質に対する L. の作用態度を検討した。

ラット及びマウス大脳切片, Homogenate の諸種基質存在下における呼吸は, DNP によって促進されるが, この作用は L. の添加で明らかに阻害され, 骨格筋或は肝においても L. の阻害効果は認められた。

Methylene blue を用いた際にも, L. によって DNP の場合と同様の成績を得たが, T.T.G. は肝切片の呼吸に対し無影響であり, 又上記 THNA による肝-Homogenate の呼吸促進作用は L. の適用で変化しなかった。

更に肝 Mitochondria に於ける DNP の酸化的磷酸化反応の阻害効果は, L. によって或る程度回復した。

之を要するに Lycorine は副交感神経系の機能を中枢性に優位となし, 呼吸と皮膚面からの熱放散を増大し, 同時に臓器内での熱産生を低下させるが, 特に組織細胞内における不完全な酸化的磷酸化反応を或る程度回復させて, 異常な熱産生を抑制することを見出した。即ち著者の研究は従来不明であった Lycorine の体温下降作用に関する薬理学的機序の一部を明らかとなし, 解熱機転に新しい知見を得たものとして, 薬学博士の学位論文として充分価値あるものと認める。