The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Morphineの中枢作用点とLevallorphan拮抗について
Author(s)	溝口, 幸二
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28634
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【5】

氏　名・(本籍)	溝　口　幸　二（みぞ　ぐち　こう　じ）
学位の種類	歯　学　博　士
学位記番号	第　524　号
学位授与の日付	昭和39年3月25日
学位授与の要件	歯学研究科 歯学基礎系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Morphine の中枢作用点と Levallorphan 拮抗について**
論文審査委員	(主　査)　教授 山本　巌 (副　査)　教授 河村洋二郎　教授 横溝　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

Morphine は優れた鎮痛作用を有しているにもかかわらず，その作用機序については，今なお不明の点が多い。

本研究は，電気生理学的方法を用いて，Morphine の中枢作用機序及びそれに対する Levallorphan の拮抗作用を明らかにし，あわせて Morphine のもつ鎮痛効果を解析すべく行ったものである。

犬を用い，上顎又は下顎犬歯の歯髄を単一電気刺激し，三叉神経求心路に生じる誘発電位変化が前記薬物によりいかに影響されるかを分析した。さらに従来より中枢神経系抑制薬の作用点として問題視せられている視床汎性皮質投射系，視床一皮質反響系，脳幹網様体上向性賦活系，および大脳皮質に対する前記薬物の作用を検討した。

すべての手術は Ether 短時間麻酔下に行ない，東大脳研式脳固定装置に固定し，電極を犬脳座標図に従い脳定位装置により挿入固定した。鎮痛薬の作用機序解明という立場から，実験は主として Curare 処置人工呼吸下に，Ether 麻酔からの覚醒をまって開始した。

実験結果は概略次の如くである。

1) Morphine 2～6mg/kg は，歯髄を単一電気刺激することにより，脊髄路核を経て上向する三叉神経求心路に生じる誘発電位に対して約1時間にわたる抑制効果を示し，その第一の抑制部位は脊髄路核の synapse であった。

Morphine による抑制効果は1/10量の Levallorphan により拮抗され，電位の回復がみとめられた。

2) Morphine 2～10mg/kg は，歯髄を単一電気刺激することにより，主知覚核を経て上向する三叉神経求心路に生じる誘発電位に対して抑制作用を示さなかった。

3) Morphine 2mg/kg は，局所皮質電位の第一成分（樹状突起電位）を5～10分間一過性に抑制したが，この抑制効果の後約1時間持続する著名な電位増大作用を示した。1/10量の Levallorphan は，この

Morphine による電位増大作用をさらに増強した。

4) Morphine 2mg/kgは, transcallosal potential の pre. 及び postsynaptic component を5～10分間一過性に抑制したが, この抑制効果後約1～2時間持続する電位増大作用を示した。1/10量の Levallorphan は, この Morphine による電位増大効果に拮抗的に作用し, 電位を減少せしめた。

5) 視床内板核を低頻度反復刺激することにより, 皮質に recruiting response (漸増反応) を生じる。Morphine 2mg/kg は, この反応に対し約1時間にわたる抑制効果を示した。この Morphine の抑制効果に対し, 1/10量の Levallorphan は拮抗し, recruiting rhythm を回復せしめた。

6) 中脳部内側絨帯を低頻度反復刺激することにより, 同側皮質知覚領に augmenting response (増大反応) を生じる。この augmenting response に対し Morphine 2mg/kg は, 約1時間にわたる抑制効果を示した。この抑制効果に対し, 1/10量の Levallorphan は拮抗し, augmenting rhythm を回復せしめた。

7) 中脳部網様体を高頻度反復刺激することにより皮質に生じる EEG arousal response (脳波覚醒反応) を, Morphine 2mg/kg は1～2時間にわたり抑制した。この Morphine の抑制効果に対して, 1/10量の Levallorphan は拮抗を示し, arousal response を回復せしめた。

以上要約するに, Morphine は歯髄から脊髄路核を経て上向する三叉神経求心路に対して抑制作用を示し, その作用部位は脊髄路核の synapse である。Morphine はこのような求心路の synapse に対する抑制作用と共に, 意識や知覚形成に関係するといわれる視床汎性皮質投射系, 脳幹網様体上向性賦活系, 視床一皮質反響系に対しても抑制作用を示す。しかもこれらの抑制が, 仮性疼痛反射を指標とした犬の鎮痛実験における鎮痛量とみなされる 2～4mg/kg によって惹起されること, また, これらの抑制が1/10量の Levallorphan によって拮抗されることから, これらの抑制が Morphine の示す鎮痛効果発現に関与しているものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

Morphine が疼痛を著明に緩和することは周知の事実であるが, その作用機序の詳細については, 未だ不明の点が多い。

本論文は, Morphine 及びその拮抗薬である Levallorphan を用い, この歯痛に対する morphine の作用部位が, 三叉神経脊髄路核であることを明らかにした。さらに従来より, 意識や知覚形成に関係する反応系として, 中枢神経系抑制薬の作用が問題視せられている視床汎性皮質投射系, 脳幹網様体上向性賦活系, 視床一皮質反響系に対して Morphine が抑制的に作用することを示した。特に視床汎性皮質投射系の活動をあらわす反応である recruiting response に対して Morphine が抑制的に作用するか, 興奮的に作用するかは, 研究者により見解が異り, 従来より問題となってきた点であるが, 著者の研究により, これが抑制であることが明らかとなった。しかもこれらの抑制が, 仮性疼痛反射を指標とした犬の鎮痛実験における鎮痛量とみなされる 2～4 mg/kg によって惹起されること, また Levallorphan によって拮抗されることから, これらの抑制が Morphine の鎮痛効果発現に関与していることを示唆し, 鎮痛薬の作用機序解明の研究に新たなる知見を加えたもので, 歯学博士の学位論文として充分の価値あるものと認める。