The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Morphineの鎮痛効果発現に於けるCalciumの関与について
Author(s)	角永, 武夫
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28934
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

【 6 】

氏名・(本籍)	角(かく) 永(なが) 武(たけ) 夫(お)
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 954 号
学位授与の日付	昭和41年3月31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	**Morphine の鎮痛効果発現に於ける Calcium の関与について**
論文審査委員	(主査) 教授 羽野 寿 (副査) 教授 川崎近太郎 教授 上原喜八郎 教授 青沼 繁

論文内容の要旨

Morphine の鎮痛効果の作用機作については非常に数多くの研究がなされ，今日電気生理学的実験などからその主作用部位は中枢神経にあることが裏付けられているが，細胞レベル以下での機作は殆んど解明されていない。

一方，神経細胞の基本的生理機能に関しては1952年以来の Hodgkin らの "ion 説" 以来，無機 ion が主役を果していることが広く認められている。特に Ca は神経細胞膜の興奮性，透過性及びその抵抗に大きな影響を有し，神経の興奮性を支配する生理的な因子として極めて重要視されている。著者らは既に Morphine の鎮痛効果発現と脳内 Acetylcholine の変動との間に密接な関係があることを認めたが，Acetylcholine が神経伝達物質としてその生理的機能を発現する過程に Ca の動きが関与していることが，最近示唆されつゝある。

本研究は Morphine の鎮痛効果の細胞レベル以下での作用機作の一端を解明する目的で，特にCaと Morphine の作用との関係を薬理学的に追求し，もって Morphine の作用を通じて，未だ殆んど解明されていない中枢神経の細胞レベルにおける機能的機構の解析に新しい知見を得るために行なった。

I Morphine の鎮痛効果に及ぼす Ca その他の無機 cation 及び二，三薬物の影響

マウスに於ける Morphine の鎮痛効果に及ぼす Ca その他の無機 cation 及び二，三薬物の影響について，鎮痛効果測定法として電気刺戟法と熱輻射線法の2法を用いて検討し，次の成績を得た。

1 Ca は脳室内あるいは大量反復皮下または腹腔内注射によって Morphine の脳室内または皮下注射による鎮痛効果を著明に抑制した。この Ca 鎮痛効果抑制作用は Morphine-拮抗薬として知られている Nalorphine* の鎮痛効果抑制作用よりも著明で，また Morphine- 前処置によって既に発現している鎮痛効果に対しても認められた。

2　脱 Ca 剤である Disodium ethylenediaminetetraacetate（以下 EDTA・2Na), Disodium cyclohexanediaminetetraacetate, Sodium citrate 及び Sodium oxalate は上記の Ca と同様の注射法によって Morphine の脳室内または皮下注射による鎮痛効果を増強し，Ca の鎮痛効果抑制作用を減弱せしめた。

3　以上の Ca 及び脱 Ca 剤の作用は Meperidine** 及び Ohton*** による鎮痛効果についても全く同様に認められ，従って Morphine-様鎮痛薬に共通するものと思われる。

4　Mg, Ba, Sr, Zn, Fe (++), Al, K 及び Na の種々の濃度の脳室内注射はそれ自身による鎮痛効果は無く，また Morphine-鎮痛効果及びそれに対する Ca の抑制作用に有意の影響を及ぼさなかった。即ち，Ca の鎮痛効果抑制作用はある程度 Ca に特異的なものと考えられる。また種々の組織の生理作用についてみられる Ca の作用に対する無機-cation の協同あるいは拮抗作用が認められなかったことから，この Ca の鎮痛効果抑制作用は，既に知られている Ca の生理作用とはその機作を異にするものと考えられる。

5　Ca と同じく興奮性膜のいわゆる "Stabilizer" に属し，無機—cation の膜透過性を抑制する Procaine と Cocaine, 膜での cation の能動輸送阻害剤である Ouabain 及び催眠剤 Pentobarbital は Morphine-鎮痛効果及びそれに対する Ca の抑制作用に影響を与えなかった。即ち Caの鎮痛効果抑制作用はこれらの薬物の作用と直接の関連性がないものと考えられる。

II　大脳皮質切片の組織呼吸に及ぼす Morphine 及び二，三薬物の影響と medium 中 Ca-濃度との関係

Glucose を基質とし，37° C，好気的条件下でのラット大脳皮質切片の組織呼吸に及ぼす Morphine その他二，三薬物の影響と medium 中の Ca-濃度との関係を検討し，次の成績を得た。組織呼吸はその酸素消費量を Warburg-検圧計によって測定した。

1　Morphine は medium 中 Ca-濃度が 0.2 mM 以下の場合に高濃度（0.1M）のＫＣl—添加時の組織呼吸を抑制した。しかし，Ca- 濃度が 0.4 mM 以上あるいは，高濃度の ＫＣl—非添加時の組織呼吸は抑制しなかった。

2　Morphine の高濃度の ＫＣl—添加時の組織呼吸に対する抑制作用は Ca を含む medinm 中でも ＥＤＴＡ・２Na を添加すれば現われた。

3　Nalorphine 及び Codeine はそれ自身では組織呼吸に有意の影響を与えないが，前者は上記の Morphine 抑制作用に拮抗した。

4　Pentobarbital, Cocaine 及び Ouabain は Morphine とは異なり，高濃度の ＫＣl の非添加時あるいは Ca を含む medium 中に於いても組織呼吸を抑制した。

即ち鎮痛効果の強力な Morphine ＫＣl—添加時，Ca-free medium 中に於ける組織呼吸を抑制するのに対し，鎮痛効果の弱い Nalorphine が及び Codeine は抑制せず，一方 Morphine 拮抗薬で

---

* N-allylnormorphine

** Pethidine

*** 3-Dimethylamino-1, 1-bis (2-thienyl)-1-butene

ある Nalorphine はその Morphine の呼吸抑制作用に対しても拮抗した。またこの Morphine の組織呼吸抑制作用は神経細胞膜の脱分極を起こす高濃度の KCl—添加時にのみ認められ，Medium 中 Ca-濃度の上昇によって消失したが，EDTA・2Na を添加することによって再び現われ，前項の in vivo での Morphine-鎮痛効果が Ca または脱 Ca 剤の注射によって消失または増強された成績と一致する現象が認められた。従って Morphine の上記の組織呼吸抑制作用はその鎮痛効果発現の機作に関連していることが考えられる。

Ⅲ 大脳皮質切片内 Na-, K-及び Ca-含量及び Ca の動きに及ぼす Morphine の影響

前項と同条件下のラット大脳皮質切片について，その Na-, K-, Ca- 含量及び Ca^{45} の influx 或いは efflux に及ぼす Morphine その他二，三薬物の影響を比較検討し，次の成績を得た。

1 大脳皮質切片内 Na-, K-, 及び Ca-含量は medium 中 Ca- 濃度の低下或いは高濃度のKCl または Ouabain の添加によって著明に変化したが，これらの変化を Cocaine が抑制したのに対し，Morphine は有意の影響を与えなかった。即ち Morphine は脳細胞膜の cation の透過性或いは cation の能動輸送には大き影響を与えないものと考えられる。

2 Medium 中から大脳皮質切片内への Ca^{45}- influx は

1）Cocaine によって抑制されるが，Morphine では無影響であった。

2）高濃度の KCl 或いは Ouabain の添加によって促進されるが，この influx の促進は Cocaine によって medium 中 Ca-濃度の高低に拘りなく抑制された。Morphine は低 Ca medium 中での KCl による influx-促進のみを抑制したが，この Morphine 抑制効果は Nalorphine によって拮抗され，また medium 中に一定量以上の Ca が存在すると認められなかった。Ouabain による influx-促進に対しては Morphine は影響を与えなかった。

3 大脳皮質切片から Ca-free medium 中への Ca^{45}- efflux は

1）Morphine 自身では影響を受けないが Cocaine によって抑制された。

2）EDTA・2Na, 高濃度の KCl, Ouabain, $CaCl_2$ の medium への添加，或いは高濃度の KCl と $CaCl_2$ の同時添加は Ca^{45}- efflux を促進したが，Morphine は EDTA・2Na 及び KCl による efflux の促進を抑制し，この Morphine の抑制効果は Nalorphine によって拮抗された。Ouabain, $CaCl_2$ 或いは KCl と $CaCl_2$ 同時添加による efflux-促進は Morphine によって影響を受けず，Cocaine は EDTA・2Na の促進効果に対しては殆んど影響はないがその他の場合の efflux- 促進を著明に抑制した。

即ち Morphine は神経細胞の脱分極を起こす EDTA・2Na 或いは高濃度の KCl の添加によって起こる Ca^{45}- efflux 或いは -influx の促進のみを抑制し，この Morphine の抑制作用は Ca-添加によって消失し，また Nalorphine によって拮抗された。

以上の結果と前項までの成績を考え併せると Morphine の鎮痛効果は神経の興奮機構に重要なこの Ca の動きを Morphine が抑制することに関連しており，細胞外液中の Ca- 濃度の上昇は Morphine の Ca- 移動抑制作用を減少させ，従って鎮痛効果も減弱させるのではないかと考えられる。

結　　論

以上の実験から以下のことが明らかとなった。

Morphine の鎮痛効果は脳脊髄液内 Ca-レベルの上昇によって減弱し，下降によって増強される。

一方 Morphine は神経細胞膜の脱分極を来たす様な条件下での大脳皮質組織呼吸の増加，或いは大脳皮質組織 Ca- 移動の増加を抑制するが，それは低 Ca medium 中に於いてのみ認められ，medium 中 Ca- 濃度の上昇によって消失する。Nalorphine はそれ自身は上記の Morphine の如き作用はないが，上記の Morphine の作用に拮抗する。

以上の成績並びに神経細胞の興奮機構に於ける組織 Ca- 移動の重要性から，Morphine の鎮痛効果発現には神経細胞の機能に或る役割を果している Ca の動きを Morphine が抑制することが関連しているのではないかと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は今なお不明な点の多い Morphine 鎮痛効果の薬理学的機作を解明する一助として細胞レベル以下での機作について検討するため，神経細胞の機能に重要な役割を果している Ca と Morphine の鎮痛効果との関係を追求したものである。第1章に於いて，Morphine の鎮痛効果は脳脊髄液内 Ca-レベルの上昇によって：減弱し，下降によって増強され，他の無機 Cation によっては殆んど影響されないことを明らかにした。

第2章に於いて，Morphine は高濃度の KCl-時，Ca-free medium 中での大脳皮質切片の組織呼吸を抑制するが，この Morphine の呼吸抑制作用は Morphine の鎮痛効果の拮抗剤である Nalorphine によって拮抗されることを認め，medium 中の Ca-濃度が上昇すれば該 Morphine の作用は消失する事を見出した。

第3章に於いて，Morphine は高濃度の KCl 或いは ＥＤＴＡ の添加による大脳皮質組織 Ca の移動を抑制するが，Nalorphine によって拮抗され，medium 中 Ca-濃度の上昇によって消失することを明らかにした。

以上の in vivo と in vitro との実験によって，Morphine が神経機能に重要な意義を有する組織 Ca の移動を抑制し，Morphine 鎮痛効果の発現に Ca が関与することを明らかにした。また Morphine 或いは Ca の作用を active cation transport の阻害剤である，Ouabain，末梢知覚神経の伝導阻害剤である Cocain や Procain，あるいは催眠剤の Pentobarbital などの作用と比較検討することによって，各薬物間の薬理作用の相違，特異性を裏付ける成績を得たので，Ca が機能的役割を多様性にもつ実験的事実も得られた。

以上，本研究は Morphine の作用機構のみならず，未だ殆んど不明である中枢神経の細胞レベル以下での機構の解明に貢献するところ極めて大きく，薬学博士の学位論文として価値あることを認める。