



| | |
|--------------|--|
| Title | NicotineとPilocarpineの相互作用に関する薬理学的研究 |
| Author(s) | 土肥, 敏博 |
| Citation | 大阪大学, 1976, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/31714 |
| 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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名・(本籍) | 土肥 敏博 |
| 学位の種類 | 薬学博士 |
| 学位記番号 | 第 3663号 |
| 学位授与の日付 | 昭和51年5月29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 | NicotineとPilocarpineの相互作用に関する薬理学的研究 |

| | |
|--------|--------------------------------|
| 論文審査委員 | (主査) 教授 岩田平太郎 |
| | (副査) 教授 上原喜八郎 教授 青沼 繁 教授 近藤 雅臣 |

論文内容の要旨

緒言

Nicotineは自律神経節の興奮ならびに遮断薬として薬理学的に広く用いられている薬物である。その薬理効果は動物の種差により著しく異なることが知られている。しかしその原因についてはよく解明されていない。最近当研究室において、nicotineの新しい定量法を用い、nicotineの生体内分布を詳細に検討した結果、中枢神経系や心臓のような標的器官でのnicotine分布の差が薬理効果の差の一因となることが示唆されている。

一般に、薬物が生体内で薬物代謝酵素により代謝されるとその効果は減弱し、逆に代謝を阻害することにより増強されると考えられる。従って著者は、肝臓におけるnicotine分解に差のある可能性を考え、サルとイヌを用い、nicotine代謝と薬理効果との関連性について検討した。またnicotine代謝に影響をおよぼす因子について一連の検討を加えた結果、pilocarpineがnicotine代謝を強力に阻害する事実を見い出した。

一方、arecoline、tremarine等のコリン作動性薬物は持続性振戦(sustained tremor)を惹起せしめることが知られている。従って薬物代謝阻害作用を有し、コリン作動性薬物であるpilocarpineのnicotineの薬理効果におよぼす影響を検討した結果、pilocarpine処置動物においてnicotineが持続性振戦を惹起せしめることを見い出した。Nicotineが一過性振戦(fleeting tremor)を惹起せしめることはよく知られているが、このように持続性振戦を惹起せしめるという報告は他にみられない。また持続性振戦を惹起せしめる薬物も現在までわずかしか知られておらず、発現機序もよく解明されていない。人におけるパーキンソン氏病に適切なスクリーニング法の開発が望まれている。

本研究はpilocarpine の薬物代謝阻害作用について、またnicotine とpilocarpine により惹起された持続性振戦の性質と発現機序についても合せて検討したものである。

本論

第一章 Nicotine の薬理効果における種差と代謝

Nicotine の心拍数、呼吸、消化管に対する効果は、サルはイヌに比し感受性が著しく低いことが知られている。血液中ブドウ糖 (G)、遊離脂肪酸 (FFA) およびカリウム (K^+) 濃度等の代謝に対するnicotine の効果の差に関する報告はない。従ってこれらの反応について両種の感受性を比較した結果、サルではイヌの8倍量のnicotine を投与して始めてイヌと同程度の血液中G、FFAの上昇を認めたが、 K^+ はなお増加しなかった。Epinephrine 投与による血液中G、およびFFA濃度の上昇は両種においてほぼ同程度であった。Nicotine 投与後の生体内での分解率、肝臓 microsome におけるnicotine 代謝酵素活性、microsomal cytochrome p-450含量の諸値は、サルはイヌに比し大であった。以上の成績より肝臓におけるnicotine 代謝酵素活性の差が薬理効果の差に一部関与することが示唆された。

第二章 Pilocarpine の薬物代謝阻害

Nicotineのごとく速効性の薬物でも肝臓における代謝酵素活性が薬理効果に反映していることを前章で示した。従ってnicotine 代謝酵素活性に影響をおよぼす因子について検討した。

Pilocarpine が酵母や牛眼球 glucore-6-phosphate dehydrogenase 活性を抑制することからnicotine 代謝酵素活性におよぼす影響を検討したところ、低濃度で阻害することを見い出した。その阻害効果は SKF 525-A (2-diethylaminoethyl-2-diphenylvalerate hydrochloride) およびimipramine に比しはるかに強く、現在最も強力な薬物代謝阻害剤とされているDPEA (2,4-dichloro-6-phenyl-phenoxyethylamine hydrobromide) と比べわずかに弱い程度であった。またaniline 代謝に対してはDPEA 以上の阻害を認めた。一方hexobarbital 代謝に対しては他の阻害剤と比し弱かった。以上の成績よりpilocarpine はtype IIの化合物に対し極めて強力な阻害効果をもつことを示している。

Pilocarpine のnicotine 代謝に対する阻害様式は競合的であった。pilocarpine は薬物の水酸化反応に関与すると考えられる電子伝達系の諸酵素活性 glucose-6-phosphate dehydrogenase, cytochrome (cyt.) c reductase, cyt. p-450 reductase 活性を、薬物代謝を阻害する濃度で抑制しなかった。pilocarpine は cyt. p-450 と結合能を有し、その親和性はnicotine より大であった。またnicotine のcyt. p-450 に対する親和性を減少せしめた。pilocarpine がcyt. p-450 との結合

において基質と競合している可能性が示唆された。

Pilocarpine がbarbiturate の睡眠作用を増強することが知られている。しかしその機序は不明である。pilocarpine 処置マウスでは、hexobarbital の高脳内濃度が認められ、摘出した肝臓の薬物代謝酵素活性は、薬理学的濃度のhexobarbital を基質とした場合著明に低下していた。Pilocarpine の肝臓におけるhexobarbital 代謝阻害が睡眠増強の要因となっていることを明らかにした。

第三章 Nicotine によるPilocarpine 処置動物における持続性振戦の発現とその性質

Nicotine 単独投与による振戦は 2- 3 分で消失した。これに対し、pilocarpine 処置動物では nicotine の痙攣作用が増強され、ひき続き長時間持続する振戦が発現することを見い出した。この振戦は12- 20 Hz/sec の振戦とclonic jerking movement, (間代性頭部前後運動) の二成分から成り立っていた (この振戦を本稿ではNP tremorと呼ぶ)。Pilocarpine によるnicotine 代謝阻害がnicotine 痙攣の増強に一部関与しているが、振戦の持続は代謝阻害だけによるものでないことが示された。ラットにおけるNp tremor 発現率は環境温度の変化により著しく影響された。pilocarpine は高温環境 (30- 32°C) 下ではほとんどのラットの体温を上昇せしめ、正常温度 (22±2°C) 下では体温を下降せしめた。Nicotine は体温の上昇したラットにおいてNP tremor を惹起せしめた。Atropine は体温の上昇ならびにNP tremor 発現を共に抑制し、体温の上昇とNp tremor 発現率との間に相關性が認められた。NP tremor 発現は、nicotine およびpilocarpine のいずれか一方の作用を抑制することにより拮抗され、nicotine の中枢作用とpilocarpine のcholinergic 作用がその発現に関与することが示唆された。

第四章 Nicotine によるpilocarpine 処置動物における持続性振戦の発現機序

薬物による持続性振戦の発現機序はよく解明されていない。Nicotine とpilocarpine による持続性振戦の発現について中枢各種アミンとの関連性を検討した。

NP tremor 発現ラットの大脳、脳幹および小脳における norepinephrine 含量は著明に減少していた。しかし線条体dopamine に含量には変化は認められなかった。Homovanillic acid は有意に増加しており、pilocarpine 単独投与でも増加が認められた。Propranolol は大量でNP tremor 発現を抑制したが、*l*-dopa および他の抗アドレナリン作動性薬は抑制しなかった。NP tremor 発現は少なくともパーキンソン氏病にみられるような、線条体dopamine 含量が低下して発現しているのではないことが示された。

一方、pilocarpine 単独投与は正常温度下ではserotonin (5-HT) turnover rate に変化をおよぼさないのに対し、高温環境下では増加せしめた。またNP tremor 発現ラットでは 5-HT 合成阻害剤は NP tremor 発現率を低下せしめた。以上の成績はNP tremor 発現にpilocarpine のserotonin systemに対する作用が関係していることを示している。

Acetylcholine の合成阻害剤は nicotine 単独の作用に拮抗し, NP tremor 発現率を低下せしめた。このことより nicotine の cholinergic な機序を介する作用が関与する可能性が示唆された。

結論

血液中ブドウ糖, 遊離脂肪酸およびカリウム温度に対する nicotine の効果はサルはイヌに比し著しく弱いことを認めた。肝臓における cyt. p- 450含量の差に基づくと考えられる nicotine 代謝酵素活性の差を両種間で認め, 薬理効果の差の一因となることを明らかにした。

Pilocarpine は nicotine を含む薬物代謝酵素活性を阻害することを見い出し, aniline 代謝酵素活性に対しては現在最も強力な阻害剤となることなどを明らかにした。Pilocarpine は cyt. p- 450との結合において基質と競合することによりその阻害を発現している可能性を示した。

Pilocarpine の薬物代謝酵素活性の阻害は *in vivo* でも認められ, 薬物効果を増強する要因となることを明らかにした。しかし pilocarpine 処置動物に nicotine を投与した場合, nicotine 痙攣が増強されるだけでなく, 長時間持続する振戦が発現することを認めた。この nicotine と pilocarpine による振戦 (NP tremor) は単に nicotine の pilocarpine による代謝阻害だけでなく, nicotine と pilocarpine それぞれの薬理作用に基づくことを示した。NP tremor の発現は nicotine あるいは pilocarpine のいずれか一方の作用を抑制することにより拮抗されたが, 抗パーキソン薬に特異的ではなかった。この新しく見い出された NP tremor を用い, 持続性振戦の発現機序を解明すべく中枢各種アミンとの関連性を検討した結果 cholinergic system および serotonergic system が本 tremor 発現に関係していることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

本論文は, Nicotine の薬理効果の種差がその代謝酵素活性の差に起因し, Pilocarpine はその酵素活性を競合的に阻害することにより, 実験動物で両者併用による持続性振戦を発現することを明らかにし, さらにこの持続性振戦の発現には cholinergic な機序と serotonergic な機序の両方が関係していることを明らかにしたもので薬学博士の称号を授与するに足る論文であると考える。