The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	モルヒネの作用点に関する研究 : 特に大脳基底核の神経伝達物質ドーパミンおよびGABA含有神経について
Author(s)	近藤, 康郎
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32606
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)	近藤康郎（こんどうやすろう）
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 4910 号
学位授与の日付	昭和55年3月25日
学位授与の要件	歯学研究科 歯学基礎系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**モルヒネの作用点に関する研究—特に大脳基底核の神経伝達物質ドーパミンおよびGABA含有神経について—**
論文審査委員	(主査) 教授 猪木 令三 (副査) 教授 河村洋二郎 助教授 重永 凱男 助教授 石田 武

論文内容の要旨

大脳基底核において，黒質—線条体路にはdopamine（DA）ニューロン，また線条体—黒質路にはγ-aminobutyric acid（GABA）ニューロンの存在が示されている。この系のDAニューロンに対して，鎮痛薬のmorphineおよび抗精神病薬のhaloperidol等は，多くの場合，同質の薬理作用を示し，線条体でのDA合成速度や代謝物濃度を増加させ，黒質DAニューロンの発火頻度を増加させる。一方，morphineやhaloperidolは，脳内GABA系に影響するという報告があるが，線条体—黒質路GABAニューロンについては，まだ十分明らかでない。

これら薬物のDAニューロン活性化作用の機序については，このニューロンに対する興奮性入力の増加あるいは抑制性入力の減少が考えられるが，いまだ明らかでない。本研究は，黒質DAニューロンへの抑制性入力としての線条体—黒質路GABAニューロンに注目し，それに対するmorphineの作用をhaloperidolと比較しながら検討し，黒質DAニューロン活性化の機序の解明を試みたものである。

まず，脳内注入部周辺の神経終末や軸索に影響を与えず，選択的に神経細胞体を変性させるkainic acidを注入した線条体では，対照群に比べ，正常な神経細胞体は殆んど見られず，多数のグリア細胞が認められた。対照群ラットでは，morphine（5mg/kg，i.v.）およびhaloperidol（0.05mg/kg，i.v.）によって黒質DAニューロンの自発々火頻度が増加したが，kainic acidによる同側線条体破壊ラットでは，両薬物による増加作用が殆んど見られなくなった。

ついで，線条体に単一矩形波で刺激を加え，黒質DAニューロン自発々火の poststimulus time histogramを記録すると，黒質DAニューロンは刺激後17.1～436.1 msec（平均141.6msec）の間，

抑制を受けた。この抑制は，電気泳動的に与えたbicuculline，あるいは静脈内投与したmorphineやhaloperidolにより，部分的に消失した。

Push-pull cannulaを用いた灌流実験において，GABA代謝酵素阻害剤aminooxyacetic acidおよびGABAのglial uptakeを阻止するβ-alanine存在下で，^{3}H-GABAを黒質に注入し，洗浄後，神経性GABA取り込みを阻止するcis-3-aminocyclohexanecarboxylic acid 添加により，黒質からのGABA遊離が増加した。ついで，線条体を電気刺激すると，黒質において，GABA遊離が著明に増加することを見出した。この様なGABAの誘発遊離は，morphine（5 mg/kg，i.v.）で抑制され，morphine antagonistのlevallorphan（1 mg/kg，i.v.）で部分的に回復したが，haloperidol（0.05mg/kg，i.v.）はmorphineの様な抑制効果を示さなかった。また，淡蒼球の電気刺激により，同様に，黒質からのGABA遊離が増加し，morphineはこれを抑制した。さらに，淡蒼球の局所電気刺激や黒質の40 mM KCl局所灌流によっても，これらの部位からのGABA遊離が増加し，morphineはこれを抑制した。

以上の成績より，morphineやhaloperidolの黒質DAニューロン活性化には，線条体—黒質路が必要であり，haloperidolはこの経路において，GABAとは別の抑制性ニューロンを介していること，morphineのGABA誘発遊離の抑制に関し，その作用部位の一つが，線条体—黒質路および淡蒼球—黒質路GABAニューロンの終末部であり，このGABA遊離の抑制が，黒質DAニューロン活性化の一つの原因であることが明らかになった。

論文の審査結果の要旨

生体に投与したモルヒネあるいはハロペリドールによる黒質ドーパミン(DA)ニューロンの発火頻度増加作用に関して，これまでこのニューロンに対する直接作用であるのかあるいは他部位からのニューロンを介するものであるのか不明であった。本研究は黒質の単一DAニューロン発火活動の記録，電気泳動的な薬物投与およびプッシュプルカニューレを用いた生体位局所灌流法等により，両薬物のDAニューロン活性化には，線条体—黒質路に含まれる抑制性伝達物質を有するニューロンを抑制すること，とくにモルヒネの場合，その中のGABAニューロンに対する抑制作用が，その原因であることを明らかにしたものである。すなわち，両薬物の黒質DAニューロン活性化の機序について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は，歯学博士の学位を得る資格があると認める。