

Title	合成substance Pの発痛性および鎮痛性について
Author(s)	小谷, 芳人
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32608
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 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 4 】

氏名・(本籍)	小 谷 芳 人
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 4 9 0 9 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 歯学臨床系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	合成 substance P の発痛性および鎮痛性について
論文審査委員	(主査) 教 授 作 田 正 義 (副査) 教 授 猪 木 令 三 講 師 山 本 隆 講 師 松 浦 英 夫

論 文 内 容 の 要 旨

近年 substance P は一次知覚神経の伝達物質であるという可能性を示唆する報告が多くなされている。また過去における粗あるいは精抽出の本物質の薬理作用については、末梢あるいは中枢投与において、発痛又は鎮痛という様々な成績が報告されている。本研究は純粋な合成 substance P (SP) の発痛性および鎮痛性について、末梢および中枢投与による効果を比較検討し、その鎮痛機序については内因性鎮痛物質である脳内モルヒネ様因子 (MLF) との関係を追究したものであり、以下の如き結果を得た。

1. ラット頸動脈内投与方法においては、SP (20-200 μ g) は仮性疼痛反応を起こさなかったが、200 μ g の高濃度では 9 例中 3 例において仮性疼痛反応が認められ、その効果は抗ヒスタミン剤である chlorpheniramine (5 mg/kg) の腹腔内投与前処置により拮抗された。
2. ウサギ大腿動脈内投与方法においては、SP (20~200 μ g) は仮性疼痛反応を起こさなかった。
3. マウス腹腔内投与方法においては、SP (0.1, 1 および 10mg/kg) は writhing behavior を起こさなかった。
4. ヒト cantharidin blister base 法においては、SP は 1 mg/ml の高濃度において軽度の痛みと搔痒感を起こした。SP の analog である SP₅₋₁₁ の 1 mg/ml は痛みならびに搔痒感を起こさなかった。
5. マウス酢酸 writhing 法においては、SP 5 ng 脳室内投与および 10mg/kg 腹腔内投与により酢酸 writhe 回数の有意の抑制が認められ、その効果は naloxone (1 mg/kg) の腹腔内投与前処置により部分的に拮抗された。
6. マウス Hot plate 法においては、SP 5 ng 脳室内投与により前肢 licking latency の有意の延長が

認められ、その効果は naloxone (1 mg/kg) の腹腔内投与前処置により完全に拮抗された。SP の腹腔内投与においては有意の鎮痛効果を認めなかった。

7. 鎮痛効果発現時におけるマウス脳内MLF含量は、SP5ng脳室内投与およびSP10mg/kg腹腔内投与においては変動しなかったものの、SP₅₋₁₁ 5ng脳室内投与においては前肢licking latencyの延長ならびに脳内MLF含量の増加が認められた。

8. SP1 mg/mlはモルモット皮膚収縮反応消失および角膜blink reflex消失に対して効果を認めなかった。

9. SP10mg/kg腹腔内投与によりマウス自発運動量の抑制が認められた。同様の運動抑制を示す diazepam 5 mg/kg皮下投与により酢酸writhe回数は抑制され、naloxoneにより拮抗されなかった。

以上の結果より、SPは末梢においては高濃度で軽度の発痛性を有することが明らかにされ、それにはヒスタミンの関与の可能性が考えられた。

一方、SPは脳室内投与においては特異的な低濃度で、腹腔内投与においては高濃度で弱い鎮痛効果を有し、それぞれの鎮痛効果のnaloxoneによる拮抗の程度から鎮痛機構へのMLFの関与が明らかになり、さらに他の情動機構の関与の可能性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は合成 substance Pの発痛性および鎮痛性について末梢および中枢投与による効果を比較検討し、さらに鎮痛機序については従来行われていなかった内因性鎮痛物質である脳内モルヒネ様因子との関連を追究したものである。

その結果、末梢においては substance Pは軽度の発痛性を有することが明らかになり、それにはヒスタミンの関与の可能性が示唆された。一方、中枢においては substance Pは非常に弱い鎮痛性を有し、それには、脳内モルヒネ様因子の関与の可能性が明らかになり、さらに情動機構の関与の可能性も示唆された。これらのことは substance Pの発痛および鎮痛作用を解明する上に極めて重要な知見を与えるのみならず、広く鎮痛機構を理解する上で基礎および臨床の両面から見ても価値ある業績であると認められる。

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。