The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 小脳誘発電位に対するmorphineの神経薬理学的研究 |
| Author(s) | 田口, 恭治 |
| Citation | 大阪大学, 1983, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/33673 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

【2】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 田口恭治（たぐちきょうじ） |
| 学位の種類 | 薬学博士 |
| 学位記番号 | 第 6148 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和58年7月7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 | **小脳誘発電位に対するmorphineの神経薬理学的研究** |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 岩田平太郎<br>(副査) 教授 近藤雅臣　教授 青沼繁　教授 三浦喜温 |

## 論文内容の要旨

（緒　言）

小脳はバスケット細胞，星状細胞を含む分子層，プルキンエ細胞を含むプルキンエ層，そして顆粒細胞，ゴルジ細胞を含む三層から成っているきれいな層状構である。小脳は中枢神経系の多くの情報を処理する“neuronal machine”として微細な運動の制御すなわち微調整の役目をしていることが現在よく知られている。[1]

小脳の機能について，神経生理学的な研究は数多く報告されている。[2-4] しかし，薬物について小脳への影響を検討した知見はほとんどない。そこで，薬物の小脳への神経機構に及ぼす影響を検討し，大脳に対する小脳の役割を解明するために本研究に着手した。

小脳の神経機構に及ぼす影響を検討するために，よく知られている中枢抑制薬，中枢興奮薬を用いて検討した結果，小脳への入力に影響を及ぼしていることが明らかにした。[5]

そこで，次に代表的な鎮痛薬であるmorphineについて考察した。

（本　論）

第一章　小脳皮質誘発電位に対する中枢抑制薬・興奮薬の影響

大脳皮質のsomatosensory area－I（SSA－I）から小脳皮質への入力について検討した。Pentobarbital（PB），meprobamate（Mb）は小脳皮質各部位での誘発電位の振幅を30－50％抑制し，chloropromazine（CPZ）は増大と抑制作用の部位的相異が認められた。Caffeine（Caff），picrotoxin（PTX），strychnine（Stry）ではすべての記録部位で振幅を増大させた。橈骨神経（SR）からの入力に対しては，PBは振幅を30－50％と減少させたがMbは増大させたのちに抑制

を示す二相性を認めた。また，ＣＰＺは45－60％の増大作用を示した。Caff，ＰＴＸ，Stry ではすべての記録部位で40－96％の増大作用を示した。中継核の橋被蓋網様核（ＰＴＲＮ），外側網様核（ＬＲＮ），下オリーブ核（ＩＯＮ）からの入力に対してＰＢ，ＣＰＺは小脳皮質各部位で振幅を７－40％と減少させ，Ｍｂは振幅の増大のちに減少作用を示した。これらの薬物は小脳への入力の違いによって小脳皮質各部位で著明な相異を認めた。

第二章　小脳誘発電位に対するmorphineの影響

Morphine（２mg／kg，i.v.）はＳＲ刺激による小脳皮質誘発電位の振幅を40－49％と減少させた。次に，ＳＲ刺激によるＬＲＮ，ＩＯＮでの振幅は22－43％と減少し，ＬＲＮ，ＩＯＮから小脳皮質誘発電位は24－38％と減少作用を認めた。一方，ＳＳＡ－Ｉからの入力には影響を与えなかった。歯髄刺激による小脳皮質後葉での振幅は42－44％と減少した。これらの抑制作用に対してはnaloxone（0.4mg／kg，i.v.）で拮抗された。また，プルキンエ細胞の自発発火と分子層の field potential に対する作用を検討した。Morphine 投与後，１分に 64.2±11％ の自発発火を抑制した。この抑制作用は90－120 分で回復した。また，この抑制作用は naloxone（0.4mg／kg，i.v.）で拮抗された。Field potential に対しては振幅を47％と減少させた。さらに，ＳＲあるいは歯髄刺激による小脳核での作用を検討すると，室頂核では誘発電位の振幅を44－45％，中位核では24％との減少作用が認められたが歯状核では有意な変化を認めなかった。以上の結果から，morphine は末梢からの経路である脊髄網様体小脳路あるいは脊髄オリーブ小脳路を抑制し，小脳核においては室頂核，中位核に痛みの機能的局存在が認められた。

第三章　小脳皮質誘発電位に対する大脳皮質の影響

小脳は大脳と多くの神経連絡を持って相互に影響を及ぼしている。(6－7) 大脳から小脳への影響を検討するため除脳ネコで実験を行った。ＳＲ刺激で小脳皮質誘発電位は39－53％の振幅の増大作用を示した。また，小脳は特に大脳皮質の運動野（ＭＡ）とＳＳＡ－Ｉが密接な神経連絡を持っているので，ＳＳＡ－ＩとＭＡ破壊ネコでmorphineの作用を検討したところ，誘発電位の振幅をそれぞれ31－51％と増大させた。このことから，大脳皮質のＳＳＡ－ＩとＭＡが小脳皮質誘発電位の抑制作用に重要な作用を及ぼしていることが示唆された。ＳＳＡ－ＩあるいはＭＡ破壊ネコでは誘発電位の振幅の減少作用を示した。以上の結果から，ＳＲ刺激による小脳皮質誘発電位の抑制作用に大脳皮質のＳＳＡ－ＩとＭＡの両機能の関連性が明らかになった。

（総　　括）

1. 中枢抑制薬，興奮薬により小脳皮質誘発電位の部位的相異を認めた。
2. 小脳は運動系ばかりでなく morphine の鎮痛機能に影響を及ぼすことが示唆された。
3. Morphineによる小脳皮質誘発電位の抑制作用にはプルキンエ細胞の活動の抑制作用が関与していることが示された。
4. 小脳核（室頂核，中位核）には痛みに関係した機能的局在性のあることが明らかになった。
5. Morphineの小脳皮質誘発電位の抑制作用に大脳皮質の体性感覚野と運動野の神経機構の関連性を示唆する。

REFERENCES

1) Eccles, J. C., Ito, M. and Szentagothai, J. The Cerebellum as a Neuronal Machine, Springer-Vararg Berlin-Heidelberg. New York, (1969).
2) I. S. Cooper, I. Amin, S. Gilman and M. Waltz, The Cerebellum, Epilepsy, and Behavior., Plenum Press, New York, (1974).
3) J. Martner, Acta physiol. scand., 425, 5 (1975).
4) J. O. Cunchillos and I. DE. Andres, Electroen, clin. Neurophysiol., 53, 549 (1982).
5) Y. Suzuki, K. Taguchi and Y. Hagiwara, Japan. J. Pharmacol., 32, 457 (1982).
6) R. S. Snider and E. Eldred, J. comp. Neurol., 95, 1 (1951).
7) K. Sasaki, S. Kawaguchi, T. Shimono and Y. Yoneda, Japan. J. Pysiol., 19, 95 (1969).

## 論文の審査結果の要旨

本論文は小脳誘発電位にたいするMorphineの抑制作用に大脳皮質の体性感覚野と運動野の神経機構の関連性を示唆するもので薬学博士の称号を与えるのにふさわしいものである。