

Title	ラットの体温調節反応に及ぼす中脳中心灰白質への morphine 投与の効果について
Author(s)	沈, 再文
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35474
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 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	沈	再	文
学位の種類	医	学	博
学位記番号	第	7485	号
学位授与の日付	昭和61年12月4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	ラットの体温調節反応に及ぼす中脳中心灰白質への morphine 投与の効果について		
論文審査委員	(主査)	教授 中山 昭雄	
	(副査)	教授 津本 忠治	教授 吉田 博

論文内容の要旨

〔目的〕

最近、われわれはウレタン麻酔ラットの中脳中心灰白質(PAG)にmorphineを微量注入すると、視床下部局所加温時の尾血管拡張反応は消失しないが、陰囊加温時の尾血管拡張反応が消失することを明らかにした。この結果は、PAGへのmorphine投与により末梢皮膚から視床下部への温度入力が遮断される可能性を示唆する。本研究では、上記の可能性とmorphineの体温調節反応に及ぼす影響をさらに検討するために、無麻酔、無拘束ラットを10, 22, 34°Cの環境温下におき、PAG morphine投与前と投与後の直腸温の変化を調べた。また、麻酔ラットを用いてPAG morphine投与による尾血管反応について検討した。

〔方法〕

(1) PAG morphine投与の体温への影響

Wistar系雄ラット64匹(体重270~340g)を用い、pentobarbital麻酔下(50mg/kg)で、38匹にはPAGに、26匹にはPAGの近傍にカニューレを埋め込んだ。術後6日以降、各ラットを人工気候室内に設置したチャンバーに入れて慣らした後、熱電対により直腸温(Tre)を15分間隔で測定した。Treが安定した後(約1時間)、カニューレを通じて0.5μlのmorphine溶液を脳内注入し、さらに15分間隔でTreを3時間測定した。morphineはsalineに溶かし、濃度は5, 10μg/0.5μlの2種を用いた。また対照のため0.9%salineのみの注入も行った。環境温(Ta)は10, 22, 34°Cの3種とした。各ラットに対してTaと溶液濃度をランダムに選び、最低4日間の休みをおいて、3回実験を行った。また、Ta22°Cで、5μgのmorphineを投与した5匹には、さらに60分後に腹腔内にnaloxone

(2 mg/kg) を投与した。23匹にはmorphineによる鎮痛効果をみるために、tail-flick testを行った。

(2) P A G morphine投与の尾血管反応への影響

Wistar系雄ラット25匹を用い、urethane麻酔下(1 g/kg)で、視束前野、前視床下部(POAH)に脳加温用熱極と脳温測定用熱電対を埋め込んだ。また、P A Gにmorphineを投与するために(1)と同様にカニューレを埋め込んだ。ペルチエ素子で陰嚢を加温し、陰嚢温(T_{scr})、尾皮膚温(T_{tail})、直腸温(T_{re})を測定した。また、水循環式加温装置を軀幹腹側部に置き、腹部皮膚温(T_{trunk})を測定した。POAHをゆっくり加温($0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$)すると、ある温度で T_{tail} が上昇、すなわち尾血管が拡張する。この T_{tail} の上昇を2回以上確認した後P A Gにmorphine($5\ \mu\text{g}/0.5\ \mu\text{l}$)投与し、20分後にPOAHの加温を繰り返した。その後、naloxone(2 mg/kg)を腹腔内に投与し、10分後に再びPOAHの加温を行った。実験では、 T_{re} を36, 37, 38, 39°C の4種のレベル、 T_{scr} を30, 40°C の2種のレベルに設定した。

(1)と(2)の実験終了後、脳切片を作製し、カニューレ先端部位を調べ、注入部位を確認した。

[成績]

- (1) P A Gへの $5\ \mu\text{g}$ 、 $10\ \mu\text{g}$ のmorphine投与により T_{re} は T_a と関係なく、60~120分の潜時で $1.0\sim 1.5^{\circ}\text{C}$ 上昇した。また、saline投与ではすべての条件で T_{re} に有意な変化は見られなかった。morphine投与により T_{re} の上昇が起こる部位は、中心灰白質に集中しており、その上昇は1時間後に投与したnaloxoneにより阻止され、すみやかに元のレベルに下降した。また、morphineによる鎮痛効果が認められたラット群と認められなかった群において T_{re} の上昇度を比較してみたが、有意な差は認められなかった。鎮痛効果を起こした部位は中心灰白質の腹側部に限局していた。
- (2) T_{tail} の上昇(尾血管拡張)が発現する視床下部のいき値温($\text{Thy}-t$)は下記の三項目の影響を受けた。
 - ① P A G morphine投与：投与前 $\text{Thy}-t$ は $37.3\pm 0.9^{\circ}\text{C}$ であったが、投与後、 $39.2\pm 1.1^{\circ}\text{C}$ に上昇した($P<0.001$)。この上昇はnaloxone投与後 $37.7\pm 1.1^{\circ}\text{C}$ に低下した。
 - ② T_{re} のレベル： T_{re} が 36°C から 39°C までの4段階上昇により、 $\text{Thy}-t$ は $0.76\pm 0.40^{\circ}\text{C}/^{\circ}\text{C}$ 低下した。一方、morphine投与により、各 T_{re} での $\text{Thy}-t$ はすべて上昇した($P<0.001$)。
 - ③ T_{scr} のレベル： $\text{Thy}-t$ は $T_{scr}30^{\circ}\text{C}$ において $T_{scr}40^{\circ}\text{C}$ より $0.25\pm 0.39^{\circ}\text{C}$ 高かった($P<0.01$)。この差はP A Gへのmorphine投与により、 $0.1\pm 0.30^{\circ}\text{C}$ に減少し、有意な差はなくなった。

[総括]

P A Gへのmorphine投与により、ラットの直腸温と尾血管反応に対する影響を検討し、以下の結果を得た。

- (1) 10, 22, 34°C の環境温下で、P A Gへのmorphine投与により、直腸温はすべて上昇した。
- (2) 尾血管拡張を引き起こす視床下部のいき値温($\text{Thy}-t$)は、P A Gへのmorphine投与により上昇した。
- (3) P A Gへのmorphine投与により、陰嚢温による $\text{Thy}-t$ の差は減少した。

これらの結果から、P A Gへのmorphine投与により、陰嚢加温の効果が遮断されたことは明らかである。しかし、鎮痛効果の有無と室温にかかわらず、直腸温上昇が見られたことは、morphineの体温上

昇作用が求心路の遮断のみによるのではないことを示している。

論文の審査結果の要旨

中脳中心灰白質（PAG）へのmorphine投与により、ウレタン麻酔ラットの陰囊加温に対する尾血管拡張反応が抑制され、温度求心信号が遮断されることを明らかにした。さらに、無麻酔、無拘束ラットのPAGへのmorphine投与より、鎮痛効果の有無と室温にかかわらず、直腸温が上昇することを明らかにした。このことはmorphine体温上昇作用が求心路の遮断のみによるのではないことを示唆する。

本研究は、体温調節系に及ぼすmorphineの作用機序の解明に寄与し、博士論文として価値あるものと認める。