The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ｄーおよびｌーペンタゾシンのノルアドレナリン遊離に対する作用
Author(s)	木内, 恵子
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36911
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

【10】

氏名・(本籍)	木内恵子（きのうちけいこ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8731 号
学位授与の日付	平成元年5月19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	**d－およびℓ－ペンタゾシンのノルアドレナリン遊離に対する作用**
論文審査委員	(主査) 教授 吉矢 生人 (副査) 教授 吉田 博 教授 塩谷弥兵衛

論文内容の要旨

（目　的）

ペンタゾシンは非麻薬性鎮痛薬として広く臨床に使用されている。市販されているペンタゾシンはラセミ体であるが鎮痛・呼吸抑制などオピエート受容体を介する作用は主としてℓ体に存在する。しかし，d体にも鎮静・痙攣誘発作用などが認められている。またペンタゾシン投与により頻脈・血圧上昇・血中カテコラミン上昇などが認められておりカテコラミンとの関連が注目されてきた。今回，ノルアドレナージックニューロンに対する影響を明らかにすべく末梢および中枢におけるペンタゾシン光学異性体の作用を調べた。

（方法ならびに成績）

1．マウス輸精管の収縮に対する作用

〔方法〕30 g前後の雄性Albino種マウスよりマウス輸精管を取り出しHughesら（1975）の方法でKrebs液を入れたマグヌス管内に吊した。マウス輸精管を囲む1対のリング状白金電極を用いて0.1Hz，1 msec durationで電気刺激し，isotonic transducerで収縮高を記録した。

〔成績〕ℓ－ペンタゾシンは，濃度依存性にマウス輸精管の収縮を抑制したがd－ペンタゾシンは濃度依存性に収縮を増強した。ℓ－ペンタゾシンの収縮抑制はナロキソンで拮抗されたがd－ペンタゾシンの作用は拮抗されなかった。またℓ－およびd－ペンタゾシンそれ自体は輸精管収縮作用を示さず，外因性ノルアドレナリン投与による輸精管収縮に対してもほとんど作用が認められなかった。

2．モルモット大脳皮質切片からの〔^{3}H〕ノルアドレナリン遊離に対する作用

〔方法〕雄性モルモットの大脳皮質より切片を作成し〔^{3}H〕ノルアドレナリンを含むKrebs溶液中で

15分間インキュベートし取り込ませた後，superfusion chamber に移し流速0.25ml／min にて Krebs 液で灌流した。灌流開始50分後に16mMKCL を５分間適用することにより脱分極刺激した。流出する〔^{3}H〕ノルアドレナリンを５分毎に採取し radioactivity を測定した。

〔結果〕ℓ－ペンタゾシンはカリウム刺激による〔^{3}H〕ノルアドレナリン遊離を濃度依存性に抑制したがｄ－ペンタゾシンは作用を示さなかった。basal output については ℓ体，ｄ体ともに増強した。ℓ－ペンタゾシンのカリウム刺激による〔^{3}H〕ノルアドレナリン遊離の抑制作用はμ受容体に比較的選択的なナロキソンによって拮抗されずκ受容体の選択的な拮抗薬である Mr2266により拮抗された。オピエートサブタイプのうち dynorphin A－(１－13)，ethylketocyclazocine のκアゴニストは濃度依存性にカリウム刺激による〔^{3}H〕ノルアドレナリン遊離を抑制した。μアゴニスト（Tyr-D-Ala-Gly-NMe-Phe-Gly-ol＜ＤＡＧＯ＞）も抑制したが，その程度はκアゴニストに比べると弱かった。δアゴニスト（〔D-Pen^2-D-Pen^5〕enkephalin＜ＤＰＤＰＥ＞）およびσアゴニスト（phencyclidine）には遊離抑制作用がみられなかった。

（総　　括）

１．マウス輸精管の収縮に対しℓ－ペンタゾシンはオピエート受容体を介して抑制し，ｄ－ペンタゾシンはオピエート受容体を介さずに増強することが明かとなった。このことよりℓ－およびｄペンタゾシンが，マウス輸精管の neurotransmitter であるノルアドレナリンの遊離をそれぞれ抑制あるいは促進することが示唆された。

２．モルモット大脳皮質切片の灌流実験よりモルモット大脳皮質におけるノルアドレナージック・ニューロンよりのノルアドレナリン遊離はオピエート受容体サブタイプのうちκおよびμアゴニストによって抑制されるがδおよびσアゴニストには作用がなく，ℓ－ペンタゾシンによるノルアドレナリン遊離抑制はκ受容体を介するものであると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は，ペンタゾシン光学異性体のノルアドレナージック・ニューロンに対する末梢及び中枢の作用を調べたものである。その結果，マウス輸精管の電気刺激による収縮に対して，ℓ－ペンタゾシンはオピエート受容体を介して抑制し，ｄ－ペンタゾシンはオピエート受容体を介さずに増強することが明らかとなった。またモルモット大脳皮質におけるノルアドレナージック・ニューロンよりのノルアドレナリン遊離はオピエート受容体サブタイプのうちκおよびμアゴニストによって抑制されるがδおよびσアゴニストには作用がなく，ℓ－ペンタゾシンによるノルアドレナリン遊離抑制はκ受容体を介するものであることが明らかとなった。以上，本研究は神経伝達物質の遊離に対する光異学性体間の作用の相違，およびオピエートサブタイプ間の作用の相違を明らかにした点で有用であり学位論文に値する。