



Title	三環系抗うつ剤デシプラミンのGABA系に対する影響
Author(s)	旭, 吉直
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42958
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

氏 名	あきひ 旭	よし 吉	なお 直
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)		
学 位 記 番 号	第 1 4 8 9 8 号		
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 7 月 26 日		
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学 位 論 文 名	三環系抗うつ剤デシプラミンの GABA 系に対する影響		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 松浦 英夫 (副査) 教授 重永 凱男 助教授 前田 定秋 助教授 古郷 幹彦		

論 文 内 容 の 要 旨

三環系抗うつ剤のデシプラミン (DMI) は、ジアゼパム (DZ)、カルバマゼピン (CMZ) と同じベンザゼピン誘導体に属し、CMZ と同様広く慢性疼痛の治療にも用いられている。CMZ の薬理作用は γ -アミノ酪酸 (GABA) 系を介し、DMI の薬理作用は主としてカテコーラミン (CA) 系を介し発現するものと考えられている。本研究では、DMI の薬理作用発現機序を解明する一端として CA 系以外に GABA 系関与の有無を検討した。

実験 1 - 行動薬理学的実験

痛覚過敏動物に対する DMI の影響ならびに DMI の効果に対する GABA アンタゴニストの影響を検討した。

方法：体重 180-220 g の雄性 Sprague-Dawley (SD) 系ラットの右後肢足底部にフロインドアジュバント (アジュバント) を 0.2 ml 注入し痛覚過敏動物を作製した。48 時間後に DMI (20 mg/kg) を腹腔内投与し、ホットプレート法 (PLANTAR TEST) により経時的に両後肢の熱刺激に対する逃避時間を測定した。

ピクロトキシン (PCX: GABA_A 受容体アンタゴニスト) および 2-ヒドロキシクロフェン (SAC: GABA_B 受容体アンタゴニスト) は、DMI (20 mg/kg) 投与 20 分後に腹腔内投与 (いずれも 2 mg/kg) した。

結果：右後肢の逃避時間は、左後肢の 54% と有意に短く、アジュバントによる痛覚過敏状態が確認された。

DMI 腹腔内投与により右後肢の逃避時間は著明に延長し (95%)、痛覚過敏状態が抑制されたが、左後肢には有意な影響は認められなかった。DMI の痛覚過敏抑制効果は、PCX、SAC によって共に 54% 減弱された。

実験 2 - 電気生理学的実験

ラット海馬切片のフィールド電位を指標として DMI と GABA、ムシモール (MUS: GABA_A 受容体アゴニスト)、バクロフェン (BAC: GABA_B 受容体アゴニスト) との相互作用を検討した。さらに DMI と同じベンザゼピン誘導体の CMZ および DZ と GABA との相互作用についても検討した。

方法：体重 180-220 g の SD 系ラットを用いた。断頭後直ちに脳を取り出し、95% 酸素および 5% 二酸化炭素の混合ガスで飽和した氷冷 Krebs-Ringer (KR) 液中で、海馬の矢状切片 (厚さ 300 μm) を作製した。KR 液 (35°C) によって灌流されているチャンバー内に切片を固定した。Schaffer collateral fiber を電気刺激 (0.5 Hz、持続時間 50 μsec)

し、CA1 部位の錐体細胞から得られるフィールド電位をガラス電極により測定した。薬物の効果は、薬物灌流開始15 分後のフィールド電位第1 波高を指標とし検討した。

結果： $10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$ M の GABA は、濃度依存的にフィールド電位を抑制した。この抑制作用は、 $5 \times 10^{-5} \sim 2 \times 10^{-4}$ M の DMI によって有意に増強された。DMI と同様 CMZ、DZ によっても GABA による抑制作用は増強され、その増強効果は DMI > CMZ > DZ の順であった。DMI はまた $10^{-5} \sim 10^{-4}$ M の MUS、BAC による抑制作用を増強した。

実験 3 3 H-GABA 結合実験

ラット脳海馬粗シナプス膜分画への 3 H-GABA 結合に対する DMI の影響について調べた。

方法：180~220 g の SD 系ラットを用いた。断頭後海馬を摘出し、Whittaker らの方法に準じ、シナプス膜分画を得た。リガンドとして 3 H-GABA を $10 \sim 150$ nM の濃度で用い、50 mM トリス-マレイン酸緩衝液中で 3 H-GABA 結合実験を行った。DMI の影響を調べるため、DMI (5×10^{-5} M) 存在下、非存在下で 27°C で 7 分間インキュベートし、Whatman Glass Filter (GF/F) を用いた吸引濾過により反応を停止した。1 mM の GABA 存在下での 3 H-GABA の結合を非特異的結合とし、GABA 非存在下での総結合量から引いたものを 3 H-GABA の特異的結合とした。

結果：Scatchard plot より、海馬シナプス膜への GABA の結合は、一相性の結合を示し、 K_D 値および B_{MAX} 値は、それぞれ 3.0 nM および 490 fmol/mg protein であった。DMI 存在下では K_D 値 2.8 nM、 B_{MAX} 値 640 fmol/mg protein となり、 B_{MAX} 値の増加（約30%）が認められた。

考察：行動薬理学的実験において、DMI は、慢性疼痛に伴う痛覚過敏状態を抑制し、この DMI の効果は、GABA アンタゴニストによって一部拮抗された。電気生理学的実験においても、DMI は、GABA の抑制作用を DZ や CMZ 以上に増強した。これらのことから、DMI の薬理作用発現には GABA 系の賦活化が一部関与することが示唆された。 3 H-GABA 結合実験において DMI によって GABA の海馬シナプス膜分画への結合が強められたことより、DMI の GABA 系の賦活化作用には、GABA の受容体への結合の増強が関与していると考えられる。

結論：DMI の慢性疼痛に対する効果には、GABA 系の賦活化作用が関与することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、デシプラミン (DMI) の薬理作用発現機序に対する γ -アミノ酪酸 (GABA) 系関与の有無を明らかにする目的で行った。

アジュバント関節炎に伴う痛覚過敏状態をラットに作製したところ、GABA 系が亢進し、DMI の腹腔内投与によって著明に痛覚過敏が抑制された。ラット海馬脳切片において DMI は、GABA によるフィールド電位抑制作用を著しく増強した。海馬シナプス膜分画での GABA の受容体への結合を DMI は増加させた。

以上の研究成果は、カテコーラミン系やセロトニン系によると考えられている DMI の薬理作用発現機序に、GABA 系も関与していることを明らかにしている。よって、本研究者は、博士（歯学）の学位を得るのに十分な資格があるものと認める。