

審査の結果の要旨

氏名 舒海華

本研究は、マウスを使用して、subanalgesic doseの漢方薬修治ブシとその構成アルカロイド成分のモルヒネ耐性に対する効果と、その効果の機序に関して検討を行い、下記の結果を得ている。

1. マウスに尾圧迫法 (tail pressure test) による機械的侵害受容閾値 (mechanical nociceptive threshold) を用いてモルヒネや他薬の鎮痛効果を測定して、モルヒネ鎮痛耐性の発生を評価し、修治ブシ、およびその成分アルカロイドの、モルヒネ鎮痛耐性発生に対する予防・治療効果を検討した。蒸留水を併用した対照群ではモルヒネ(10mg/kg)の反復皮下投与によって鎮痛耐性が生じて、5日目にその鎮痛効果が消失したのに対し、subanalgesic doseの修治ブシ (0.1 g/kg と 0.3g/kg : 経口投与) はモルヒネの耐性発生を用量依存性に抑制しその鎮痛効果を温存した。修治ブシを成分ごとに分析すると、メサconiチンがモルヒネ耐性抑制効果を最も強く発揮する成分であるが、それ以外にアconiチン、ヒパconiチン、および低活性のモノエステル・アルカロイドもこの耐性抑制効果に寄与していることが判明した。また、モルヒネ耐性が完成された後に修治ブシの併用を開始すると、投与開始後3日目からモルヒネ耐性がリバースされることも判明した。
2. 修治ブシのモルヒネ耐性に対する抑制効果の機序について、選択性ミューオピオ

イド受容体拮抗薬の clocinnamox mesylate (C-CAM) (0.5mg/kg : 皮下投与)、あるいは選択性のカッパオピオイド受容体拮抗薬の nor-binaltorphimine (nor-BNI) (5 mg/kg : 皮下投与)の前投与を行い、C-CAM および nor-BNI それぞれの、モルヒネ 10mg/kg、鎮痛量の修治ブシ 2g/kg、及び修治ブシ 0.3g/kg とモルヒネ 10mg/kg の併用によるそれぞれの鎮痛作用の拮抗効果を検討した。C-CAM は修治ブシの鎮痛作用は拮抗しないが、モルヒネ単独の鎮痛作用と、subanalgesic dose の修治ブシとモルヒネ併用投与による鎮痛作用の両者を拮抗した。Nor-BNI は鎮痛量の修治ブシ単独の鎮痛作用と、subanalgesic dose の修治ブシとモルヒネ併用投与による鎮痛作用を拮抗したが、モルヒネ単独の鎮痛作用は拮抗しなかった。以上の結果から修治ブシがカッパオピオイド受容体を介してモルヒネ耐性の発生を抑制し、その結果としてミューオピオイド受容体由来のモルヒネ鎮痛が維持されることが示唆された。

3. 修治ブシのモルヒネ鎮痛耐性発生の予防・治療効果の特徴を、選択的カッパオピオイド受容体作動薬である U50488H、および NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 のそれと比較した。修治ブシと同様、U50488H はモルヒネ耐性の形成を予防するのみならず、一旦完成されたモルヒネ耐性をリバースできた。一方、MK-801 は耐性の形成を予防できたものの、一旦形成されたモルヒネ耐性はリバースできなかった。NMDA 受容体拮抗薬 MK801 におけるこれらの結果は過去の報告と一致する。

一旦完成したモルヒネ耐性をリバースできる点において、修治ブシのモルヒネ耐性抑制作用は、耐性をリバースできない他薬例えば NMDA 受容体拮抗薬の MK801 のそれより有用性が高い可能性が示された。

以上、本論文は世界で始めてマウスにおいて、修治ブシはモルヒネ鎮痛耐性を抑制できることと、そのモルヒネ耐性の抑制効果はカッパオピオイド受容体を介するものであることを報告した。他の選択的カッパオピオイド受容体作動薬がヒトにおいて精神的副作用が頻発して臨床使用に適さないのに比し、修治ブシはそのような副作用を有せずすでに広く臨床使用されている。また一旦形成されたモルヒネ耐性もリバースできるという利点も有しているので修治ブシはモルヒネ耐性の予防だけではなく治療にも有用性が高いと考えられる。本研究の結果より、修治ブシは、短期間または長期間モルヒネの投与を受ける患者において、その鎮痛耐性形成の予防と治療目的で併用を試みる価値があると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。