

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 千葉 俊介

本研究は鎮痛効果を有する薬物の耐性化メカニズムを明らかにする目的としてモルヒネ耐性に対するペンタゾシンの効果を検討すると共に、ミダゾラムの鎮痛効果とその耐性化メカニズムについて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスにペンタゾシン(0.1,0.3,1.0,3.0,10mg/kg)をそれぞれ皮下注射し、鎮痛効果の有無をテイルプレッシャーテストにて検討したところ、ペンタゾシン(3.0,10mg/kg)は投与 60 分後において鎮痛効果が見られたが、ペンタゾシン(0.1,0.3,1.0mg/kg)は投与 60 分後においては鎮痛効果が見られなかった。(以下、ペンタゾシン(0.1,0.3,1.0mg/kg)を subanalgesic dose のペンタゾシンと定義する。)

2. マウスに subanalgesic dose のペンタゾシンとモルヒネ (1.0,3.0mg/kg) を併用投与したところ、モルヒネ (1.0,3.0mg/kg) の鎮痛効果を減弱させることが判明したが、この効果は用量依存性ではなかった。

3. マウスに subanalgesic dose のペンタゾシンを 4 日間連続投与したところ、鎮痛効果は現れなかった。5 日目に subanalgesic dose のペンタゾシンとモルヒネ (1.0,3.0mg/kg) を併用投与したところ、モルヒネ (1.0,3.0mg/kg) の鎮痛効果を減弱させることが判明したが、この効果は用量依存性ではなかった。

4. マウスに clocinnamox mesylate (C-CAM) (選択的ミューオピオイド受容体アンタゴニスト) (0.5 mg/kg)とモルヒネ (10 mg/kg) を併用投与したところ、モルヒネの鎮痛効果は拮抗されたが、nor-binaltorphimine (nor-BNI) (選択的カッパオピオイド受容体アンタゴニスト) (5 mg/kg)とモルヒネ (10 mg/kg) を併用投与したところ、モルヒネの鎮痛効果は拮抗されなかった。

5. マウスに C-CAM (0.5 mg/kg)とペンタゾシン (10 mg/kg) を併用投与したところ、ペンタゾシンの鎮痛効果は拮抗されなかったが、nor-BNI (5 mg/kg)とペンタゾシン (10 mg/kg) を併用投与したところ、ペンタゾシンの鎮痛効果は拮抗された。

6. マウスにモルヒネ (10 mg/kg) を連日投与したところ、5 日目に鎮痛効果に対する耐性が形成された。一方、subanalgesic dose のペンタゾシンとモルヒネ (10 mg/kg) を 14 日間連日併用投与したところ、モルヒネ耐性形成をペンタゾシンは用量依存性に抑制した。15 日目に nor-BNI (5 mg/kg)を投与後に

subanalgesic dose のペンタゾシンとモルヒネ (10 mg/kg) を併用投与したところ、14 日間維持されていた鎮痛効果は消失した。16 日目以降も subanalgesic dose のペンタゾシンとモルヒネ (10 mg/kg) を連日併用投与したところ、19 日目に nor-BNI の効果が消失したため、20 日目に C 腹-CAM (0.5 mg/kg) を投与後に subanalgesic dose のペンタゾシンとモルヒネ (10 mg/kg) を併用投与したところ、これまで維持されていた鎮痛効果は消失した。

7. マウスにミダゾラム(1,3,10mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与し、ミダゾラム投与直前、投与後 10, 30, 45, 60, 90, 120 分後にホットプレートテストを行った結果、ミダゾラムは用量依存性に鎮痛効果を示した。ミダゾラム投与直前、投与後 10,30,45,60,90,120,150 分後にテイルプレッシャーテストを行った結果、ミダゾラムは用量依存性に鎮痛効果を示した。酢酸ライジングテストではミダゾラム 3mg/kg と 10mg/kg 投与群で鎮痛効果を示した。ランニングホイールテストではミダゾラムは用量依存性に自動能を低下させることはなく、鎮痛効果と自動能の低下に相関はみられなかった。バランスビームテストではミダゾラム 30mg/kg 投与群のみがビーム上に留まっていられなかったが、それ以外はビーム上に 90 秒以上留まっており、筋弛緩効果を認めなかった。

8. テイルプレッシャーテストでは、マウスにミダゾラム(10mg/kg)を連日投与すると 5 日目から鎮痛効果に対する耐性が出現し、10 日目に鎮痛効果が消失した。ミダゾラム投与群の DBI (diazepam binding inhibitor) mRNA は対照群のそれと比較して、大脳皮質及び線条体、間脳、海馬、中脳、橋及び延髄で有意に上昇した。ミダゾラム投与群の PBR (peripheral-type benzodiazepine receptors) mRNA は対照群のそれと比較して有意差はみられなかった。ミダゾラム投与群の GABA_A $\alpha 2$ mRNA は対照群のそれと比較して、海馬、橋及び延髄で有意に上昇した。

以上、本論文は、鎮痛効果を示さない低濃度のペンタゾシンを塩酸モルヒネと併用することにより、モルヒネ耐性は抑制され、その効果はカップオピオイド受容体を介することを明らかにした。また、ミダゾラムの全身投与は生理的疼痛を用量依存性に抑制し、炎症性疼痛を抑制するということも明らかにした。さらに、ミダゾラムをマウスに連日投与すると、その鎮痛効果に対する耐性が形成され、ミダゾラムを連日投与したマウスの脳内では、対照群のマウスの脳内と比較して、DBI mRNA が上昇したため、ミダゾラムの鎮痛効果の耐性出現には DBI が関与していることをも明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、麻酔科領域で使用される鎮痛薬の耐性化メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。