

氏名（本籍） しよ う じ
東 海 林 とおる
徹

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 1 6 6 号

学位授与年月日 昭和 5 3 年 3 月 8 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 昇圧薬 Metaraminol の中枢神経におよぼ
す影響に関する薬理学的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 小 澤 光 教授 岡 野 定 輔

教授 鶴 藤 丞

論文内容要旨

中枢神経系での catecholamine (CA), 特に noradrenaline (NA) と dopamine (DA) の機能的役割に関して, 微量定量法, 蛍光組織学等の発展に伴い次第に明らかにされつつある。また CA に影響を及ぼす薬物を用いての薬理学研究も, それらの役割を明らかにするために, 多大な貢献をしている。本研究は metaraminol の中枢薬理作用を解明すると共に, それを用いて自発運動におよぼす脳内 monoamine の役割について薬理学的研究を行ったものである。

Reserpine, α -methyl-p-tyrosine (α -MT) あるいは 6-hydroxydopamine はいずれも脳内 CA を枯渇させ, その結果自発運動を抑制する。一方自発運動の亢進には脳内 NA, DA あるいは両 monoamine の関与が考えられている。例えば amphetamine により引き起こされる自発運動の亢進には DA が関与しており, DA の脳室内投与で自発運動の亢進が引き起こることが知られている。一方脳室内に投与された DA の自発運動亢進作用は代謝されて生じた NA によるという報告もある。さらに最近新たに合成された DA- β -hydroxylase inhibitor を用いての実験では, NA および DA の両 monoamine の自発運動亢進への関与が示された。このように自発運動と脳内 catecholamine との関係は依然として判然としない。そこで著者は metaraminol のマウス自発運動におよぼす効果を検討することにより, 自発運動を作動させる主要な monoamine の解明に本研究の焦点をおいた。

β -phenylethylamine 誘導体である metaraminol は昇圧作用を有し, 末梢および中枢神経系で, false transmitter として作用することが知られているが, その中枢神経系における薬理作用に関しては知られていない。それゆえ, 著者はまず metaraminol の中枢薬理作用を解明するために, マウスおよびネコの脳室内投与の実験から検討し, 次にマウスの自発運動におよぼす効果を検討した。

他方, catecholaminergic neuron の感作は L-dopa の自発運動亢進作用を増強させることが知られているので, metaraminol の L-dopa の自発運動亢進増強とその感作作用について検討した。

1. Metaraminol 脳内投与時の中枢薬理作用

dd 系雄マウス (体重 18~24g) および雌雄ネコ (体重 3~4 kg) を用いて, metaraminol の中枢作用を検討した。脳波学的検索において, 電極は双曲電極を用いネコの左右 cortex I に挿入した。

1) 投与 6 時間後に metaraminol (40~160 μ g/mouse) は, マウス自発運動を用量依存的に抑制した。2) Metaraminol は自発運動抑制用量で, マウスに ptosis, catalepsy を惹起させ, 条件刺激反応を抑制, 協調運動を抑制しさらに正常体温を降下させた。3) 電気刺激で誘発

されるマウスの fighting episode を，metaraminol は自発運動に影響をおよぼさない用量で抑制した。4) metaraminol は pentobarbital-sodium 催眠作用には影響をおよぼさず，抗 pentetazol および抗酢酸 stretching 作用を有しない。5) 投与 10 分後よりネコの脳波を覚醒し，90 分後には持続した drowsypatter を引き起こした。

以上の結果から，次の事が示唆された。① metaraminol は，投与 6 時間後にマウスの行動を抑制する作用を有する。② ネコの脳波を投与初期には覚醒させる。

2 Metaraminol 脳内投与によるマウスの行動変化

metaraminol を脳室内投与してマウス (dd 系，体重 18～22g) の行動変化を検討した。

1) Metaraminol 投与でマウスの自発運動は，投与初期には亢進 (第一相)，後持続して抑制 (第二相) するという二相性を示した。2) 第一相目の効果は，methamphetamine により引き起こされる hyperactivity を増強し，reserpine および 6-hydroxydopamine の鎮静作用と拮抗した。その 6-hydroxydopamine 拮抗は reserpine 拮抗より著明であった。3) Metaraminol の第一相目の効果は，reserpine により惹起される ptosis および catalepsy を回復させた。

4) 第二相目の効果は，抗 methamphetamine 作用を示した。

以上の結果から，次の事が示唆された。① 第一相目の自発運動亢進作用は，reserpine 拮抗から直接 CA-receptor に対する効果によることが推定される。② 一方，第一相目の効果は，methamphetamine 増強作用および脳内 dopaminergic neuron に影響をおよぼさない用量の 6-hydroxydopamine に拮抗したことから，この効果には脳内 DA の関与が推定される。③ 第二相目の効果は，抗 methamphetamine 作用から，脳内 CA の減少の関与が推定される。

3 Metaraminol 脳内投与時のマウス脳内 monoamine の変動について

Metaraminol 脳内投与による ddYS 系雄性マウス (体重 20～25g) の脳内 monoamine の変動を検討した。

1) Phosphorylated-cellulose column (p-cellulose column) で metaraminol と NA，DA および serotonin (5-HT) の分離が可能であった。2) metaraminol 投与後，脳内 metaraminol は 30 分後より漸次減少するものの，12 時間後でもかなりの量が残存していた。3) Metaraminol 40 および 80 μ g/mouse 投与 30 分後に脳内 NA，DA および 5-HT 濃度は著明な減少を示した。4) Metaraminol 160 μ g/mouse 投与 30 分後に脳内 NA および 5-HT 濃度は著明な減少を示すものの，DA は有意な減少を示さなかった。3 および 6 時間後にはこれら monoamine は，ほとんど枯渇し，5-HT は 48 時間後に，NA および DA は 168 時間後に回復した。

以上の結果から，次の事が示唆された。① Metaraminol は中枢神経系で，NA，DA および 5-HT 枯渇作用を有する。② Metaraminol の第二相目の自発運動抑制作用は，脳内 CA の枯渇に帰因する。③ 枯渇した脳内 CA の回復と，抑制した自発運動の回復は必ずしも一致しない。

4 Metaraminol 脳内投与によるマウス自発運動亢進作用について

Metaraminol の脳内投与による ddYS 系雄性マウス (体重 20~26g) の第一相目の自発運動亢進作用について検討した。1) p-chlorophenylalanine (200 mg/kg i.p.) は第一相目の効果に著明な影響をおよぼさなかった。2) Metaraminol のこの効果は L-dopa の前処理で増強され, monoamine oxydase inhibitor である isocarboxazide の前処理で増強された。3) α -MT は metaraminol (40~160 μ g/mouse) の第一相目の効果を完全に抑制した。4) α -MT で抑制された metaraminol の効果は, L-dopa (400 mg/kg i.p.) 処理でほとんど回復した。5) DA- β -hydroxylase inhibitor である diethyl dithiocarbamate は metaraminol の第一相目の効果を抑制しなかった。しかし DA-receptor 遮断剤である haloperidol は自発運動に影響を与えない用量で metaraminol の第一相目の効果を抑制した。

以上の結果から, 次の事が示唆された。㊸ Metaraminol の第一相目の自発運動亢進作用には, metaraminol による直接 CA-receptor の興奮は考えられない。㊹ さらに 5-HT も関与しないと推定される。㊺ この第一相目の効果には, CA が重要な役割を演じており, NA よりも DA 作動系がより重要な役割を演じている。

5 Metaraminol 処理 6 時間後のマウス自発運動抑制作用におよぼす L-dopa の影響

Metaraminol の第二相目の ddYS 系雄性マウス (体重 20~25g) の自発運動抑制作用におよぼす L-dopa の効果について検討した。1) Metaraminol の第二相目の効果は L-dopa の投与で回復した。2) マウスの自発運動は, L-dopa 400 mg/kg i.p. 投与以上で亢進するが, metaraminol 160 μ g/mouse 前処理では, 100 mg/kg i.p. 投与でその亢進を認めた。3) Metaraminol による自発運動の抑制が著しい程, L-dopa の自発運動亢進作用は増強された。4) Metaraminol の第二相目の効果は, L-dopa の自発運動亢進作用の発現を早めた。5) Metaraminol 投与 6 時間後に L-dopa を投与して脳内 monoamine 濃度を検討したが, NA, DA および 5-HT いずれも metaraminol の L-dopa 自発運動亢進作用増強効果に相関しなかった。

以上のことから, metaraminol の第二相目の L-dopa の自発運動亢進作用増強効果には, 脳内 CA に対する supersensitivity の関与が示唆された。

総括

末梢および中枢神経系で false transmitter として作用する β -phenylethylamine 誘導体である metaraminol の中枢薬理作用ならびにそれを用いて自発運動における脳内 monoamine の役割について研究を行い, 次の結果を得た。

1 Metaraminol は二相性の効果を有する。すなわち投与初期には, ネコの脳波を覚醒化するなどの興奮作用を, 投与 6 時間後には, 逆にマウス自発運動を抑制し, 馴化作用, ptosis および catalepsy 惹起作用を示す。この行動抑制は, 脳内 CA の枯渇が関与するものと推定される。

2 Metaraminolはマウス自発運動を投与初期には亢進し、後持続して抑制する。この自発運動亢進作用には脳内 CA が関与し、NA よりも DA がより重要な役割を演じている。マウスの自発運動に対して serotonergic neuron の関与は著明でないようである。

3 Metaraminol マウス自発運動抑制作用は、L-dopa の自発運動におよぼす効果を増強するが、これは脳内 monoamine の変動よりも、metaraminol による中枢の CA の感受性の増強によることが推定された。

以上の如く本研究は、昇圧剤として用いられている metaraminol の中枢におよぼす作用を明らかにし、従来は単に脳内 noradrenaline (NA) の増減に対してだけ検討されてきたが、dopamine (DA) あるいは serotonin におよぼす影響についても明らかにした。また metaraminol はマウス自発運動に二相性の作用を有するが、初期の自発運動亢進作用には、脳内 NA よりも DA 系がより重要な役割を演じ、後の持続した抑制作用には、脳内 catecholamine (CA) の枯渇が関与していることを示唆した。さらに L-dopa の自発運動におよぼす効果を検討し、metaraminol は中枢性 CA 感受性の増大を引き起こすなどの知見を得た。

審査結果の要旨

昇圧剤として用いられる Metaraminol は交感神経性アミンであり、amphetamine とも構造上類似点があるので、その中枢神経系に対する作用が問題となる。本研究はこれまで充分解明されていなかった本問題を取上げ、その中枢作用と関連して脳内モノアミンの役割について解明を行ったものである。

その内容は次の 5 編からなっている。

1 Metaraminol 脳内投与時の中枢薬理作用

マウスおよびネコを用い metaraminol 投与による自発運動と脳波学的影響とを調べた。

マウス投与後 6 時間で自発運動は用量依存的に低下し、同時に ptosis や catalepsy を引き起こした。また条件刺激反応も抑制し、協調運動を低下し、体温を下降した。さらに電気刺激で誘発される fighting episode を抑えた。

しかし pentobarbital 睡眠には影響なく、鎮痛作用も示さない。一方ネコの脳波に対しては初期に覚醒のパターンを示したが、90 分後には睡気のパターンをおこし、持続した。

2 Metaraminol 脳内投与によるマウスの行動変化

マウスの自発運動は第 1 相では亢進し、その後第 2 相では抑制した。第 1 相は methamphetamine で増強し、reserpine、6-hydroxydopamine で拮抗した。第 2 相は methamphetamine と拮抗した。

以上から第 1 相は dopamine 系ニューロンが関与するが、第 2 相は noradrenaline などのカテコールアミンの減少にもとづくものと示唆された。

3 Metaraminol 脳内投与時の脳内モノアミンの変動

Metaraminol 投与 30 分後より、漸次減少し始めるが 12 時間後もなお残存していた。これに対し、noradrenaline と 5-HT は著明な減少を示したが、dopamine は有意な減少はみられなかった。

4 Metaraminol 脳内投与による自発運動の影響

自発運動は L-dopa や MAO 阻害剤で増強され、 α -methyl-p-tyrosine では第 1 相を抑制した。これに対して 5-HT を枯渇する p-chlorophenylalanine や DA- β -hydroxylase 阻害剤では影響がなかった。以上から dopamine 作動系が重要な役割を演じているものと思われる。

5 Metaraminol の第 2 相の自発運動抑制作用におよぼす L-dopa の影響

第 2 相の抑制は L-dopa で回復するので、dopamine の関与が強く示唆される。

以上の如く metaraminol の中枢作用は脳内 norepinephrine よりも、dopamine が強く関与することを示した有意義な知見で学位論文に価いするものと認める。