

# 論文内容要旨

メタンフェタミンの鎮痛効果における  
ドパミン神経とノルアドレナリン神経の関与：  
ホルマリンテストおよび脳マイクロダイアリシス法  
による検討

主指導教員：入船 正浩教授  
(医歯薬保健学研究科 歯科麻酔学)

副指導教員：杉田 誠教授  
(医歯薬保健学研究科 口腔生理学)

副指導教員：津賀 一弘教授  
(医歯薬保健学研究科 先端歯科補綴学)

小田 綾

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

全身麻酔は健忘、意識消失、鎮痛、骨格筋弛緩、侵害刺激による体動の抑制(不動化)など様々な要素からなるが、その中でも鎮痛は重要な要素と考えられる。手術中には機械的・化学的侵害刺激だけでなく、それに伴った炎症性反応も生じると考えられる。また、痛みの抑制にドパミン(DA)神経やノルアドレナリン(NA)神経の関与が知られている。さらに、これらの神経系が下行性疼痛抑制系に重要な役割を果たしていると考えられている。そこで、本研究では、DA 取り込み阻害作用と NA 遊離促進作用を有する methamphetamine および選択的 DA 取り込み阻害薬である GBR-12909 をマウスに全身投与し、急性持続性疼痛評価のモデルとして確立されている formalin test を用いてこれらの薬物が鎮痛効果を有するか検討した。また、それぞれ DAD<sub>1</sub>、DAD<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の SCH-23390、haloperidol、それぞれ  $\alpha$ 、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$  アドレナリン受容体拮抗薬の phenoxybenzamine、prazosin、yohimbine、propranolol、アドレナリン  $\alpha_2$  受容体作動薬の dexmedetomidine および NA 神経毒である DSP-4 が、methamphetamine の鎮痛効果に影響を及ぼすか行動薬理学的手法により検討した。さらに、formalin 単独や methamphetamine の併用が線条体での DA 量および前頭前野での NA 量を変化させるか、脳マイクロダイアリシス法を用いて神経生化学的手法により検討した。

実験動物：ddY 系成熟雄性マウスを用い、formalin は後肢足蹠皮下に、その他の薬物はすべて腹腔内に投与した。

行動薬理学実験：マウスの後肢足蹠に 1-4% formalin を 10 $\mu$ l 皮下注射した後ビーカーに戻し、投与後 1 分毎に 0 から 3 までスコア化した痛み行動を観察、記録した。スコア 0 は注射された後肢の位置および動きがもう一方の後肢と区別できない状態、スコア 1 は注射された後肢に体重をほとんどか全くかけられない状態、スコア 2 は注射された後肢を持ち上げいずれの面とも接触していない状態、スコア 3 は注射された後肢を舐めたり噛んだり振ったりしている状態を示すものとした。また、formalin 注射の 10、20、30 分前に methamphetamine または GBR-12909 を腹腔内投与し、formalin による痛みスコアに及ぼす影響を検討した。次に、methamphetamine を投与するさらに 10 分前に DSP-4 を除いた前述の各種薬物を腹腔内投与し、methamphetamine の鎮痛効果に及ぼす影響を検討した。DSP-4 は methamphetamine 投与 6 時間前または 7 日前に腹腔内投与した。

神経生化学実験：Saline または methamphetamine 投与 10 分後に formalin を皮下注射した際の線条体および前頭前野での細胞外液を脳マイクロダイアリシス法により回収した。回収した細胞外液中の DA あるいは NA 量の測定は、HPLC-ECD を用いて行った。

結果を以下に示す。

1. 1-4% formalin は濃度依存性に痛みスコアを増加させた。スコアの増加はホルマリンの化学刺激による第 1 相(投与直後～約 6 分後)と炎症性反応と考えられる第 2 相(投与約 10 分後以降)の 2 相性に観察され、約 60 分間持続した。また、この 2 相の間の約 5 分間(投与約 6～10 分後)は痛み反応が消失していた。この後の実験ではすべて 4% formalin を使用した。
2. Methamphetamine と GBR-12909 は、両薬物とも formalin による痛みに対し用量依存性に鎮痛効果を認めた。また、methamphetamine は formalin 注射の 10 分前、GBR-12909 は 30

分前に投与したとき、その鎮痛効果が最も強かった。さらに、methamphetamine が formalin による第 1 相と第 2 相の両相で有意な鎮痛効果を示したのに対し、GBR-12909 は第 2 相でのみ有意であった。この後の実験では、methamphetamine (2 mg/kg) は formalin 注射 10 分前に投与した。

3. 低用量の SCH-23390 (0.1 mg/kg) は第 2 相での methamphetamine による鎮痛効果を有意にリバースした。低用量の haloperidol (0.2 mg/kg) は methamphetamine の鎮痛効果に影響しなかったが、高用量(1 mg/kg)では第 2 相での鎮痛効果のみ有意に拮抗した。

4. Phenoxybenzamine および prazosin は、第 2 相において methamphetamine の鎮痛効果に拮抗した。Yohimbine は影響を与えなかったが、propranolol は逆に第 1 相において methamphetamine の鎮痛効果を増強した。

5. Dexmedetomidine は高用量 (200 µg/kg および 400 µg/kg) で第 1 相における methamphetamine の鎮痛効果を増強した。

6. 7 日前に DSP-4 を投与した場合、formalin に対する methamphetamine の鎮痛効果に影響を与えなかった。しかし、6 時間前に DSP-4 を投与すると、第 1 相と第 2 相の両方とも methamphetamine の鎮痛効果が拮抗された。

7. マイクロダイアリス法による線条体の DA 量の測定では、methamphetamine 投与後の formalin 注射により線条体での DA 量は有意に増加した。Formalin 単独では DA 量がわずかに増加したが、有意ではなかった。

8. 前頭前野での NA 量の測定では、methamphetamine 投与後の formalin 注射により NA 量が増加した。

以上の結果より、methamphetamine は formalin による急性持続性疼痛に対し鎮痛効果を有し、その効果には線条体での DA 量の増加や前頭前野での NA 量の増加が関与し、下行性疼痛抑制系を介している可能性が示唆された。また、GBR-12909 が formalin test での第 1 相に影響を与えなかったことや、DA 受容体拮抗薬は第 2 相に対する methamphetamine の鎮痛効果のみを拮抗したことから、DA 神経は第 1 相よりも第 2 相の鎮痛効果により強く影響すると考えられた。さらに、DSP-4 の結果から、NA 神経は両相の鎮痛効果に関与すると推測された。

- 2 ページ目 (当該ページ) より要旨の本文を入力してください。
  - 要旨本文については、日本語の場合は 2,000 字以内、英文の場合は 1,000word 以内で作成してください。
  - 論文の abstract そのままを提出しないでください。
  - 図表は使用しないでください。
  - 要旨本文は、ワープロ打ちの横書きで、必ず A4 版 2 枚以内で作成してください。フォントは「MS 明朝」とし、英数字は「Century」の半角を使用し、10 ポイントで作成してください。
  - 要旨の書き方に上記以外の決まりはありません。書き出しを「初めに～」、「目的」、「私は～」など、どのようにしても問題ございません。指導教員とご相談ください。
- 
- Please start content of the abstract from the second page.
  - The title of the thesis, the name of the journal and Japanese translation etc. on the front page must be exactly the same as written on ③Abstract (論文目録) including font, font size and punctuation marks.
  - If you are not sure which department your supervisors belong to, please ask the Student Support Group
  - The abstract must contain no more than 2,000 characters in Japanese or 1,000 words in English.
  - The abstract here must be prepared separately from the one with the thesis applied to a journal.
  - Tables and charts must not be included.
  - The abstract must be written horizontally and limited to two sheets of A4 size paper. Alphanumeric characters must be written in 10 points “Century” and others must be written in 10 pints “MS 明朝”.
  - There is no fixed format other than the above in the way of writing the abstract. You may start a sentence with “First of all,” “Purpose,” “I,” or any others. Please consult with your academic supervisors.