

|          |  |
|----------|--|
| 氏名(生年月日) | 並 木 みずほ  |
| 本 籍      |  |
| 学位の種類    | 博士(医学)   |
| 学位授与の番号  | 甲第391号   |
| 学位授与の日付  | 平成17年3月18日   |
| 学位授与の要件  | 学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)   |
| 学位論文題目   | <b>Underlying mechanism of combined effect of methamphetamine and morphine on lethality in mice and therapeutic potential of cooling</b><br>(マウスにおけるメタンフェタミンとモルヒネの併用効果とその作用機序および低体温療法による治療効果の検討) |
| 主論文公表誌   | Journal of Pharmacological Sciences  |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 鈴木 忠<br>(副査) 教授 丸 義朗, 尾崎 眞   |

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

近年, 多剤併用による薬物乱用が社会問題になっており, methamphetamine (MAP) と morphine (MOR) の併用により, 毒性が著明に増強されることが報告されてきている。しかしながら, その作用機序についてはほとんど明らかになっていない。そこで本研究では, この毒性の増強作用に着目し, マウスにおける毒性増強の作用機序について検討した。また, MAP 中毒の際に, 臨床的にも高体温の発生が確認されており, 低体温療法が有効であることも知られている。そこで MAP と MOR の併用による毒性増強効果における低体温療法の有効性について検討を行った。

### 〔対象および方法〕

BALB/c 系雄性マウス (1 群 10~12 匹) を用いた。MAP (20mg/kg) と MOR (20mg/kg) を併用皮下投与し, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 分, 24 および 48 時間後の行動を観察, さらに直腸温を測定した。拮抗試験として, MK801, CPP, L-NAME, 7-NI, benzamide, SCH23390 + haloperidol を前投与し, 無処置群と比較した。

低体温療法では MAP と MOR を併用皮下投与した後, 0, 30, 90 分後に低体温療法を施した。

### 〔結果〕

MAP と MOR により一過性の体温上昇と遷延性の強い体温低下が認められ, 70% 以上のマウスが 2 日後には死亡した。これを N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬はほぼ完全に, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬は部分的に抑制し, nNOS 拮抗薬, dopamine 受容体拮抗薬は抑制しなかった。また, MAP と MOR の併用皮下投与直後および 30 分後から低体温療法を開始した群では完全に致死を抑制し, 他の薬物と比較して, 予後が最も良かった。しかし, 90 分後からの低体温療法では致死を抑制できなかった。

### 〔考察〕

MAP と MOR の併用による毒性上昇の作用機序に NMDA 受容体が重要な役割を果たし, さらにアポトーシスおよびフリーラジカルの発生が一部関与する可能性が示唆された。臨床的に MAP と MOR の併用による中毒例に対する早期の低体温療法の治療効果が示唆された。

### 〔結論〕

MAP と MOR の併用による毒性増強の併用機序と治療の可能性について検討した。酸化ストレスが関与し, 中毒時の低体温療法の有用性が示された。

## 論文審査の要旨

近年，我国では薬物乱用者の増加が社会問題となっている．患者の増加だけでなく，多種多様の薬物が市中に流れている．その中で中枢神経興奮薬である覚醒剤と中枢神経麻痺薬である麻薬の混合物が，複雑かつ高度の効果を来すものとして使用されている．しかし一方でこれは死亡率を高める危険なものとされている．そしてその作用機序と医学的に有効な対応策は未だ明らかでない．

本研究はマウスにメタンフェタミンとモルヒネを併用投与して検討し，両剤併用の毒性機序に関してはNMDA受容体とフリーラジカルが重要な役割を果たしていること，および，早期の低体温療法が死亡率を下げることを確認したが，この結果は中毒学で重要なことであり，医学上有用な研究であると認められる．