

DM および Strは視床下部の視索前野、中脳の PAG 橋のバレンタイン核や青斑核において Fos 陽性細胞の数を有意に減少させた。しかし、膀胱からのシグナルの入力部位である脊髄後角や背側交連における Fos の発現は Str では抑制されたが、DM では抑制されなかった。また、延髄の最後野においては Str のみ Fos の発現を抑制し、網様核では DM のみ Fos の発現を増加させた。

D. 考察

排尿反射に対して抑制作用をもつDMとStrの静脈内投与は、排尿反射に関与するとされる脳および脊髄の神経核において Fos の発現を有意に抑制させた。よって、両薬物は排尿反射に対して中枢性に抑制しているものと考えられる。とくにグリシン受容体拮抗薬である Str が排尿反射関連核において Fos の発現を抑制したことから、ストリキニーネ感受性グリシン受容体が排尿反射に関与することが示唆された。また、膀胱からのシグナルの入力部位である脊髄 L6 の後角や背側交連、延髄の最後野における Fos の発現は Str では抑制されたが、DM では抑制されなかったこと、延髄の網様核における Fos の発現は DM では有意に増加したが、Str では変動が認められなかったことから、DM と Str の作用機序は異なっているものと考えられる。この違いについては、DM がグリシン誘発電流抑制作用に加えて、NMDA、セロトニン誘発電流に対する抑制作用、さらに、最近我々が見出した内向き整流性 K^+ (GIRK) チャンネルに対する抑制作用を有することによるものと考えられる。よって、排尿反射の中枢内神経伝達にはグリシン受容体以外に、NMDA やセロトニンさらに GIRK チャンネルに共役した受容体も関与する可能性も考えられ、今後はこれらの受容体の関与についても検討していく必要があると思われる。

E. 結論

排尿反射に対して抑制作用をもつDMおよびStrの静脈内投与は、排尿反射に関与するとされる神経核において Fos 陽性細胞の数を有意に減少させた。とくに、グリシン受容体拮抗薬 Str が、排尿反射関連核の Fos の発現を抑制したことは、グリシン受容体が排尿反射に関与することを示唆する。

F. 研究発表

1) 論文発表

○Honda A., Soeda F., Shirasaki T., Tanaka H., Takahama K., Effects of dextromethorphan (DM) and strychnine (Str) on bladder irritation-induced Fos-like protein (FLP) expression in the brainstem and spinal cord of rats Journal of Pharmacological Sciences 91, 212P (2003).

○副田二三夫、本田 淳、白崎哲哉、田中英明、高濱和夫、膀胱侵害刺激による Fos タンパクの脳内発現を指標とした排尿機能評価法の有用性について、日本排尿機能学会誌(投稿中)

○Soeda F., Honda A., Shirasaki T., Tanaka H., Takahama K., Effects of dextromethorphan on Fos protein expression in brain and spinal cord induced by irritant stimulation of the rat bladder (in preparation).

2) 学会発表

第9回日本排尿機能学会 (2002)

本田 淳、副田二三夫、白崎哲哉、田中英明、高濱和夫、膀胱内侵害刺激による下位脳幹および脊髄における Fos 蛋白の発現に対するデキストロメトルファン作用

第76回日本薬理学会年会 (2003)

本田 淳、副田二三夫、白崎哲哉、田中英明、高濱和夫、膀胱内刺激による脳幹および脊髄における Fos 様蛋白の発現に対するデキストロメトルファンおよびストリキニーネの影響

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

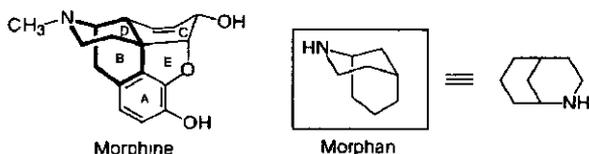
N-エチルモルファンの合成

分担研究者 樹林 千尋 東京薬科大学薬学部第一薬品化学教室教授

研究要旨： シクロヘキセノンより7工程で得られたケトアミノアルコールをベンゼン中加熱すると4環性N,O-アセタールが生成した。次いで水素化アルミニウムによる還元的開環、N-置換基の還元的除去、N-エチル化を経てN-エチルモルファンが得られた。なお、今年度は次年度研究分として新たに500mgのN-エチルモルファンを合成した。

A. 研究目的

モルヒネのB/D環に相当するモルファン骨格に対しては、従来実用的な合成法が報告されていなかった。本研究は、安価に市販されているシクロヘキセノンを出発原料として、モルファン骨格の実用的な新規構築法を

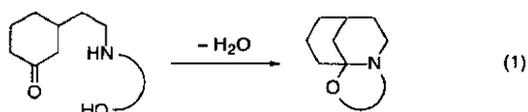


開発し、さらにモルファン誘導体であるN-エチルモルファンを合成することを目的とする。

B. 研究方法

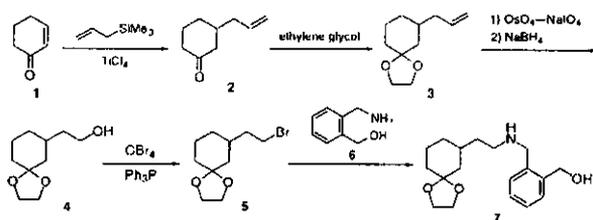
N-エチルモルファンを合成するための基本手段として、ケトアミノアルコールの脱水縮合によりモルファン骨格を一挙に構築する方法(式1)を考慮した。

上記基本方針に基づき、ケトアミノアルコールのアセ

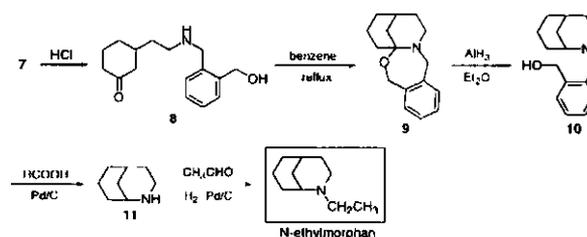


タール保護体7を下記の経路により合成した。すなわち市販のシクロヘキセノン1より4工程を経てアルコール4とし、次いでブrom化を経て[2-(アミノメチル)フェニル]メタノール(6)と反応させ目的物7を得た。

C. 研究結果



7のアセタール基を除去して得られたケトアミノアルコール8の分子内脱水環化を行うと、モルファン骨格9が生成した。次いで9の還元的C-O結合開裂及びN-置換基の除去により得られたモルファン11のN-エチル化を行うことにより、目的とするN-エチルモルファンの合成が達成された。なお、今年度は次年度研究分として500mgのN-エチルモルファンをこれまでと同じ方法で合成した。



D. 研究発表

- 1) 論文発表
なし
- 2) 学会発表
なし

E. 知的所有権の出願・登録状況

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高濱和夫、 岡部裕一、 田中明子、 副田二三夫、 白崎哲哉	グリシンの中脳水道周囲灰白質への投与は排尿反射を促進する—多連微小ピペット法およびシストメトリー法による解析	日本薬理学雑誌			投稿準備中
岡部裕一、 副田二三夫、 白崎哲哉、 高濱和夫	中脳水道中心灰白質へのグリシンの微量注入は排尿反射を促進させるか？	日本排尿機能学会誌	13巻1号	110	2002
高濱和夫	排尿障害治療薬、特に排尿反射強化薬の開発を指向した排尿反射の中枢機序解明に関する研究	長寿医療委託研究報告集 平成13年度		124	2003
高濱和夫	頻尿・尿失禁治療薬の薬理	薬局	53巻8号	21-28	2002
高濱和夫	特集 精密設計が生む画期的新薬の射程 頻尿・尿失禁治療薬	日経メディカル	1月号	48	2003
K. Yamasaki, T. Shirasaki, F. Soeda, K. Takahama	Glycine responsiveness of neurons in Barrington's nucleus, a micturition center in rat	J. Pharmacol. Sci.	91(Suppl.1)	222P	2003
T. Shirasaki, K. Yamasaki, A. Tanaka, F. Soeda, K. Takahama	Glycine-induced Cl ⁻ currents in acutely dissociated rat Barrington's nucleus neurons	Neuroscience			submitted
T. Shirasaki, K. Abe, F. Soeda, K. Takahama	δ -opioid receptor antagonists inhibit GIRK currents in acutely dissociated brainstem neurons of rat	Br. J. Pharmacol.			submitted
山崎広大、 白崎哲哉、 阿部恵介、 副田二三夫、 高濱和夫	排尿中枢 Barrington's 核における glycine 誘発電流の解析	第19回日本薬学会支部大会講演要旨集		47	2002
A. Honda, F. Soeda, T. Shirasaki, H. Tanaka, K. Takahama	Effects of dextromethorphan (DM) and strychnine (Str) on bladder irritation-induced Fos-like protein (FLP) expression in the brainstem and spinal cord of rats	J. Pharmacol. Sci.	91(Suppl.1)	212P	2003
本田 淳、 副田二三夫、 白崎哲哉、 田中英明、 高濱和夫	膀胱内侵害刺激による下位脳幹および脊髄における Fos 蛋白の発現に対するデキストロメトルファン作用	日本排尿機能学会誌	13巻1号	111	2002
副田二三夫、 本田 淳、 白崎哲哉、 田中英明、 高濱和夫	膀胱内侵害刺激による Fos タンパク質の脳内発現と排尿障害治療薬の作用機序解明への応用	日本排尿機能学会誌			投稿中

20020221

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.27の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業
平成14年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成15年4月8日

発行者 主任研究者 高濱和夫
熊本大学薬学部衛生薬学講座
熊本市大江本町5番1号
Tel 096-371-4334

製本 (有)米田印刷
熊本市坪井6丁目21-15
Tel 096-345-0150