

最 終 講 義



薬理学的経験に基づく法医学研究のすすめ  
— 40 年の医学研究への回想 —  
Propulsion of Forensic Study based on  
Pharmacological Approach  
— Reminiscence of Medical Research  
for 4 Decades —

遠 藤 任 彦  
Takahiko ENDO

東京医科大学法医学講座 主任教授

Professor and Chairman, Department of Forensic Medicine, Tokyo Medical University

は じ め に

卒後 40 年の間、小生は 3 つの大きなテーマについて研究を行ってきた (Fig. 1)。まず、行動薬理学的研究へのアプローチ、次いで  $\alpha$ -アドレナリン受容体機構に関する研究、さらに、これら薬理学的研究実績・経験に基づく法医学への応用に関する研究について詳細な追究を行い、医学研究の将来に向けた糧にしようとする大きな夢を抱きつつ経験を積み重ねてきた。

以下に、その概要を要約する。

I. Behavioral pharmacological approach

1. 行動薬理学的研究装置の開発<sup>1)</sup>

精神薬理学の主体をなす行動薬理学は、行動科学と薬理学との境界領域に位置する新しい分野の科学 (Fig. 2) であり、Brady (1957 年) の総説以来諸種の研究を基盤として急速に発達してきた。近年向精神薬等の中枢神経系薬物の薬理学的効果およびその作用機構を検索するに際しては、動物行動、ことに自発運動の観察がなされ、その手段として自発運動

量に関しては、回転籠法、振動籠法、電気容量変化法、回廊法、オープンフィールド・テスト、photo-beam method 等があり、また行動軌跡の観測については、スス紙の上をマウスに歩かせ肢跡を描画させる方法や開放カメラ撮影により行動を追究する方法等種々の観察記録方法が試みられてきた。しかしながら、従来のこれらの実験方法は、おのおの方法論的に検討され、分析的研究を指標として行われたにもかかわらず、動物行動における心理的变化、すなわち薬物の変数とそれに伴う行動変化との関連性を、客観的かつ計量的に測定するには、さらに研究の余地があるように考えられる。

動物行動の客観的評価は、薬物や他の因子 (動物種、性別、年齢、環境、強化等) による影響を吟味し、生物的現象に特有な変異の幅を知ることができる。

かかる観点から、動物の自発行動を正三角形 three-load cell 支持法を使用した高感度の増幅装置を中心とする記録および解析装置を新たに開発した (Fig. 3)。

本装置は、動物行動、ことに光を用いない、ナイー

\* 本論文は 2010 年 1 月 15 日に行われた最終講義の要旨である。

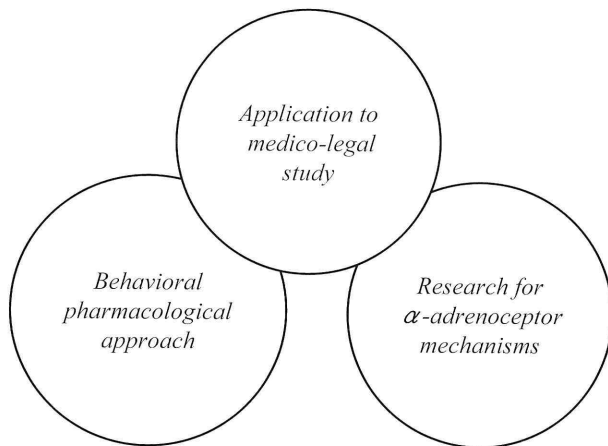


Fig. 1 Propulsion of forensic study based on pharmacological approach.

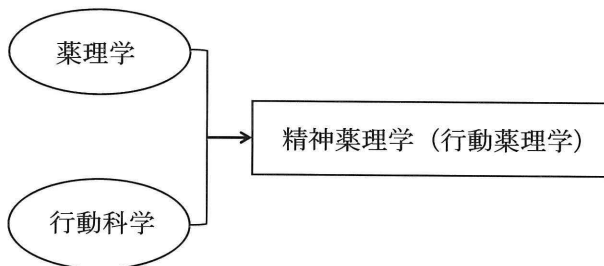


Fig. 2 Medical research area of behavioral pharmacology.

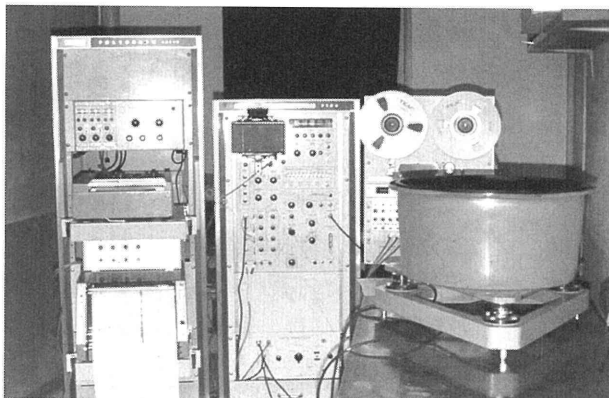


Fig. 3 Whole view of the system.

ブな状態のままの動物全身行動を連続性をもった三次元要素で自動的に計測し、その結果に数量的コンピュータ解析を施行して再現性を加味した行動の客観的評価を行った。本装置により行動パターン、運動速度分布、移動距離、運動量および三方向成分の経時的变化を解析し得る。

荷重容量 10 g～10 kg までの動物は、内部が黒塗りで上部を開放した直径 50 cm、深さ 40 cm の円筒形フィールドに置き、高感度ストレインゲージ式ロー

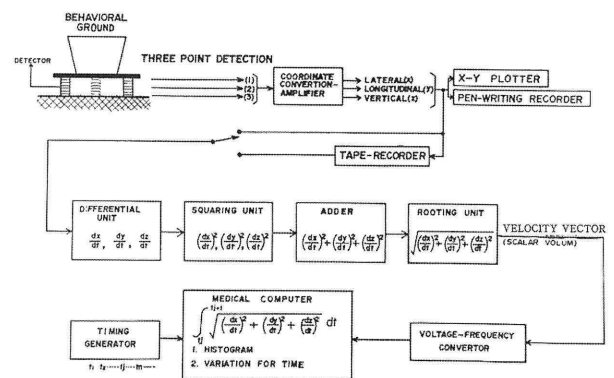


Fig. 4 Schematic mechanism of detector.

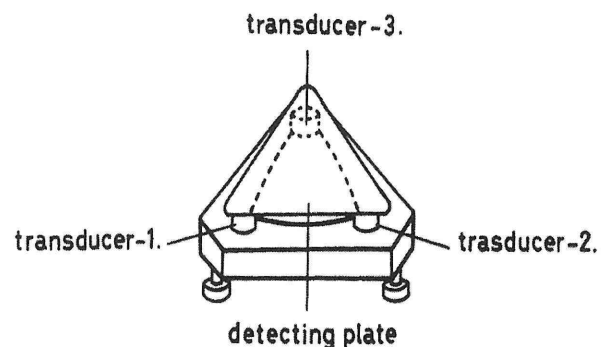


Fig. 5 Block diagram of the system.

ドセルによって動物行動を検知する (Fig. 4)。この検出器からの出力信号は、増幅され水平移動について X・Y プロッターで行動軌跡として記録するとともに、三方向成分の経時的变化を、ペンレコーダーおよびテープレコーダーに記録する。

データ解析装置のブロックダイアグラムは、Fig. 5 に示すごとく data analyzer から medical computer への入力信号は、速度に比例したパルス密度列とサンプリング時間とを設定するパルスである。この解析装置で三方向成分の電気信号をパルス群に変換し、コンピュータによってパルス密度ヒストグラム、時間に対するパルス密度変化および総計パルス数が得られる。本装置による速度分布および運動量のコンピュータによる解析方法については大略 Fig. 6 に示す。

動物行動の解析のためには、まず動物固有の日内リズムや集団行動について検索する必要がある。単独ならびに集団の最小単位である 2 匹のラットの行動パターンは、各時間帯で異なる運動量、速度分布や幾何学的な模様の特徴的な軌跡が得られた (Fig. 7, 8)。次に、中枢神経系に作用する諸種薬物のラットの行動に及ぼす影響について検索した。いずれも

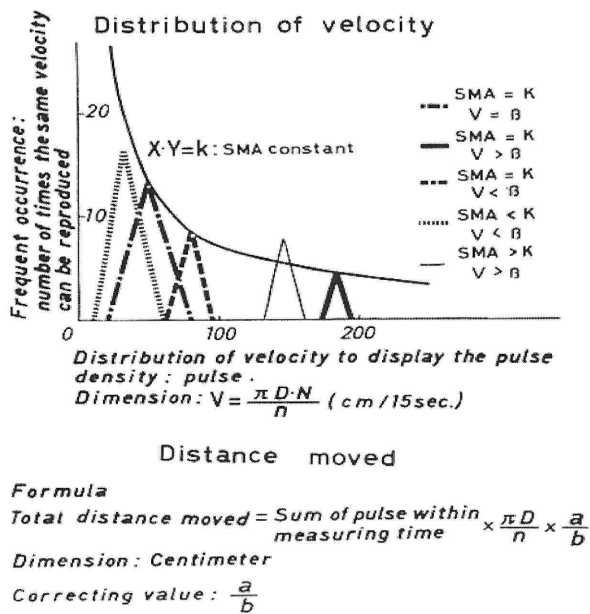


Fig. 6 Metrical analysis of animal behavior.

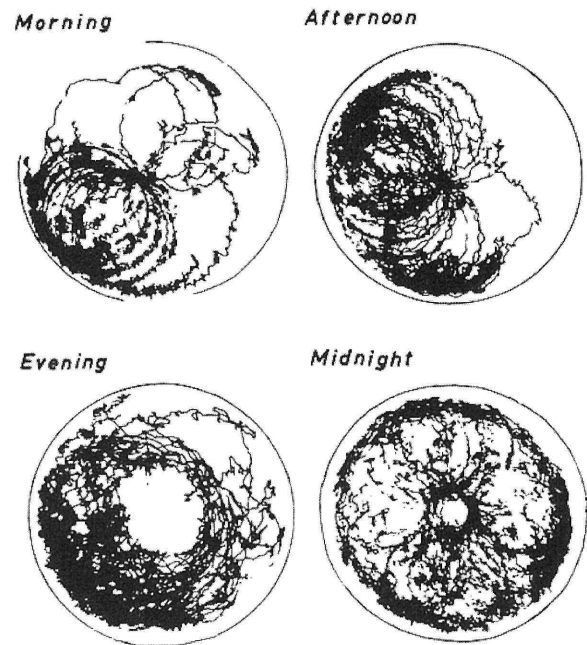


Fig. 8 Daily fluctuation of behavioral patterns in two naive rats.

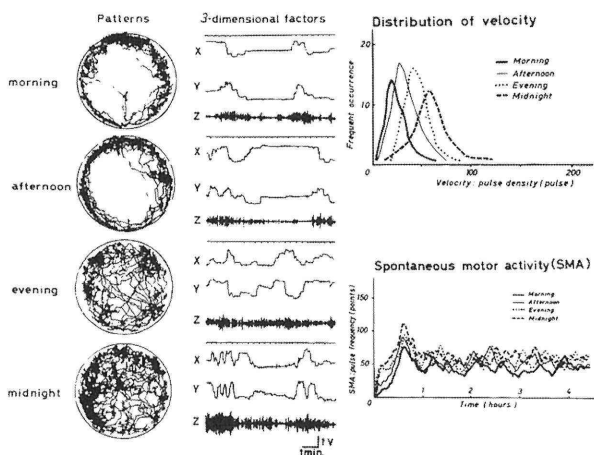


Fig. 7 Daily fluctuation of behavior in one naive rat.

特徴ある行動パターンを示した (Fig. 9~14)。

以上の結果より本装置は、行動の数量化に有用なスクリーニング法として適し、また中枢神経系に影響を及ぼす諸種薬物の薬理学的特性をも十分分析的に把握し得るものと考えられる。また、他の実験装置の併用あるいは単独のみならず集団の動物行動を検索することにより、さらに総合的な精神薬理学的研究を行い得るものと思える。

## 2. 行動薬理学的研究装置を用いた向精神薬の作用機序の解明<sup>2)</sup>

本装置を用いて向精神薬、ことに諸種抗うつ薬のラット自発運動に対する影響について検索した。その結果、amitriptyline, imipramine, maprotiline は、いずれも 21 日間の連日腹腔内投与により初期には運

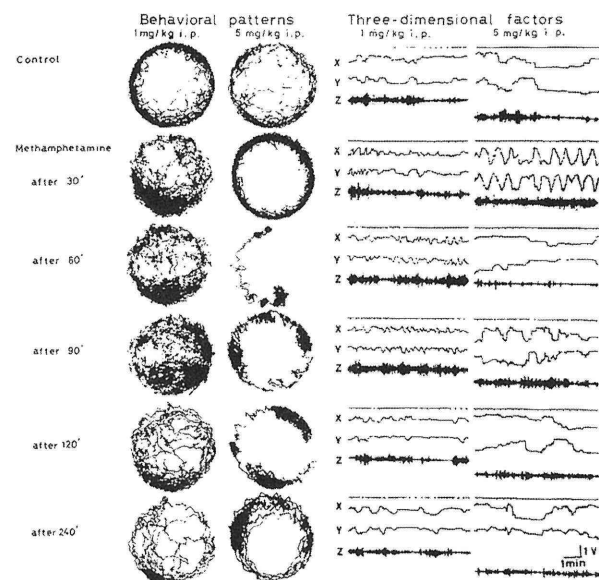


Fig. 9 Effect of methamphetamine on spontaneous movements of rat.

動活性が低下していたが、5~7 日目以降徐々に活性は上昇し活発な行動パターンを示すようになった (Fig. 15~18)。

このことは、これらの薬物のヒトにおけるうつ状態改善と関連が深く、かつそれらの薬物効果を推定する上で重要な手掛かりを示唆するものと考えられる。

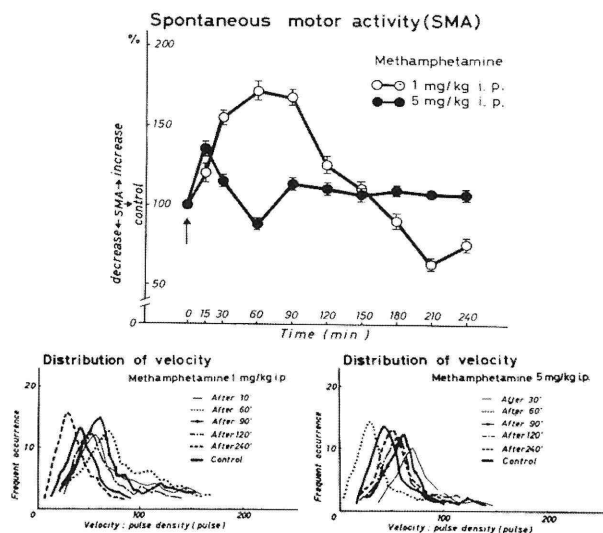


Fig. 10 Metrical analysis of spontaneous movements in a rat on methamphetamine.

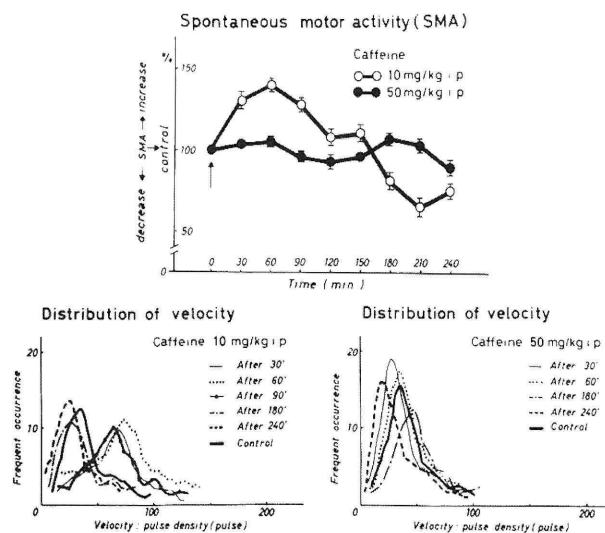


Fig. 12 Metrical analysis of spontaneous movements in a rat on caffeine.

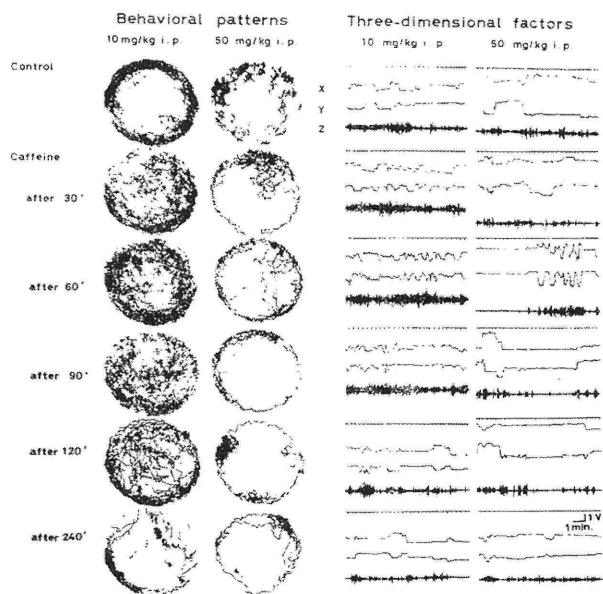


Fig. 11 Effect of caffeine on spontaneous movements of a rat.

## II. Research for $\alpha$ -adrenoceptor mechanisms

### 1. $\alpha$ -Adrenoceptors 機構の解明<sup>3)</sup>

ノルアドレナリン神経終末における $\alpha$ -アドレナリン受容体の活性化は、神経インパルスによるノルアドレナリンの遊離を抑制すると考えられる。前シナプス受容体機構の存在は、 $\alpha$ -アドレナリン受容体に親和性を有する薬物の薬理作用に新たな概念を導く。例えば、インパルス不在のように前シナプス神経がノルアドレナリンを分泌しない時のみ、優先的にこれら薬物の後シナプス効果として後シナプス受容体との相互作用が生じる。活動電位が神経終末

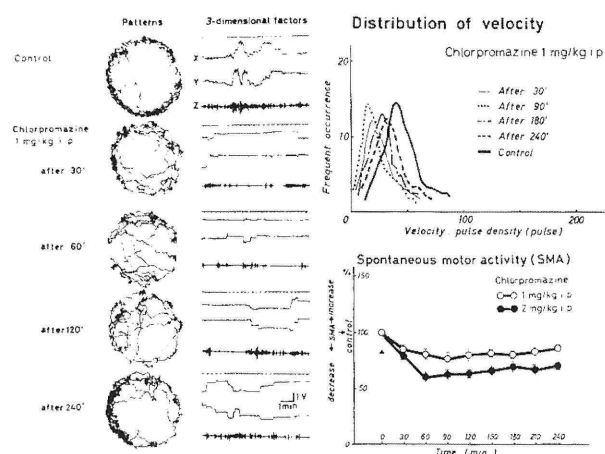


Fig. 13 Effect of chlorpromazine on spontaneous movements of a rat.

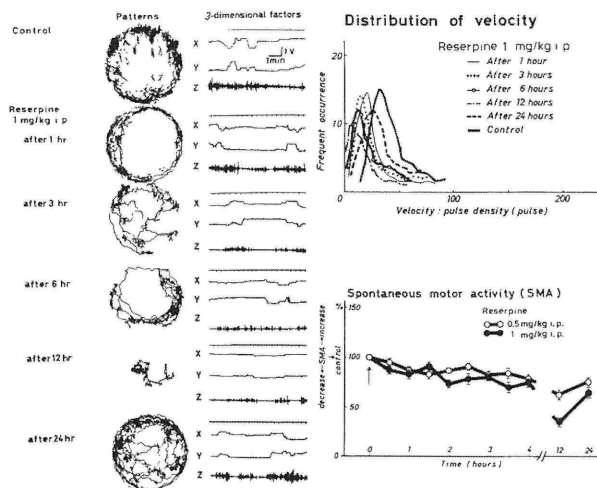


Fig. 14 Effect of reserpine on spontaneous movements of a rat.



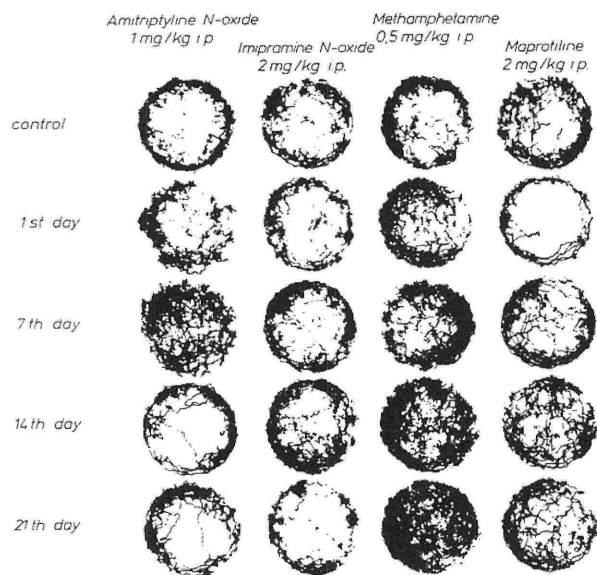


Fig. 15 Behavioral patterns after daily administration of antidepressants in rats.

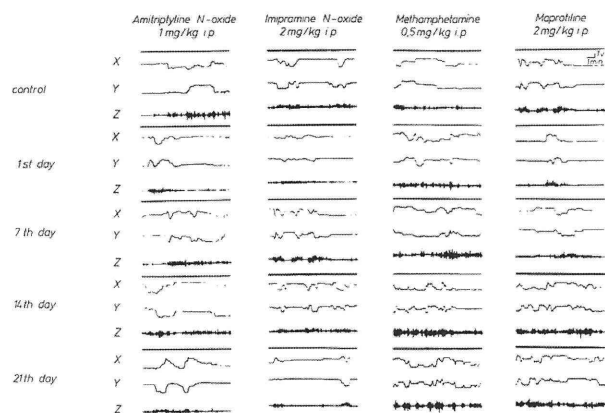


Fig. 16 Three-dimensional factors after daily administration of antidepressants in rats.

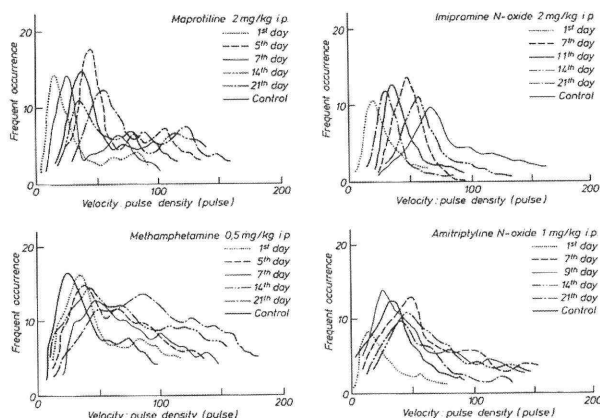


Fig. 17 Distribution of behavioral velocity after daily administration of antidepressants in rats.

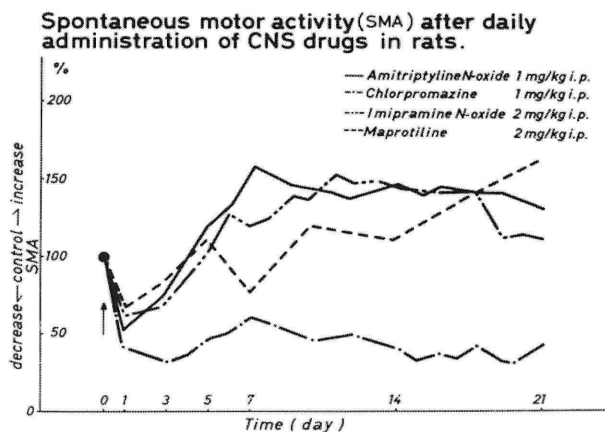


Fig. 18 Spontaneous motor activity (SMA) after daily administration of CNS drugs in rats.

に到達すると、ノルアドレナリンは遊離されて後シナプス受容体はある程度の興奮を保持する。 $\alpha$ -アドレナリン受容体を活性化する薬物は、それら薬物の後シナプス効果によりこの興奮を高め、あるいは、それらの前シナプス作用によってこの興奮を減弱させる。逆に、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬は、後シナプス受容体遮断によって興奮を減弱させ、あるいは、遊離促進によって興奮を強める。もし、後シナプス受容体が $\beta$ タイプであるならば、優先的な作用は前シナプス性である。それゆえ、一様ではないが、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬が交感神経刺激による心臓反応を高めるのに対して、 $\alpha$ -アドレナリン受容体を活性化する薬物はこれを減弱させる。もし、後シナプス受容体が $\alpha$ タイプであるならば、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬の優先的な効果は、後シナプス遮断である。したがって、 $\alpha$ -アドレナリン受容体を活性化する薬物の作用は異なっているといえる。

後シナプス受容体が血管収縮を調節するウサギ主肺動脈標本を用いた実験において、動脈切片を $\beta$ -アドレナリン受容体、ノルアドレナリンのニューロン内 uptake、ニューロン外 uptake を各々遮断する propranolol, cocaine, corticosterone を含む Krebs-Henseleit 溶液で灌流させた。後シナプス性 $\alpha$ -アドレナリン受容体の作用は、神経インパルス不在下で dose-response curve を得ることにより示した。一方、前シナプス作用の研究は、動脈片をあらかじめトリチウムラベル noradrenaline でインキュベートし、薬物効果を経壁電気刺激によって誘発されるトリチウムの overflow を測定することにより行った。使用した刺激様式は、動脈のアドレナリン神経を選択的に興奮させ、また、刺激誘発トリチウム overflow は神経

終末からのノルアドレナリンの刺激誘発分泌を反映している。神経伝達の活性化による後シナプス細胞に及ぼす影響については、薬物添加前後の刺激頻度反応曲線を得ることによって測定した。

Oxymetazoline は優先的に前シナプス性  $\alpha$ -アドレナリン受容体を活性化し、それによりノルアドレナリン遊離を抑制し、他方、phenylephrine は優先的に後シナプス受容体を活性化し、その結果血管収縮をきたす。Methoxamine は phenylephrine と類似しており、また、clonidine は oxymetazoline と同様の作用を示した。これら薬物の相対的な効力差は、前・後シナプス結合部位における化学構造上の差異を反映している (Fig. 19)。

経壁刺激頻度を高めると、それにつれ段階的に血管収縮が起こり、最大刺激は 16 Hz である。 $\alpha$ -アドレナリン受容体を活性化する薬物の低濃度による血管収縮は、インパルス flow の不在下で、ノルアドレナリンに対する最大収縮の 1.0%~3.7% の間であった (Fig. 20)。これら相対的な前・後シナプス効力を比較すると、oxymetazoline と clonidine は神経原性血管収縮を減弱させるが、phenylephrine と methoxamine は高めた。ノルアドレナリン遊離を抑制する  $\alpha$ -アドレナリン受容体作働薬の効果は、刺激頻度が増すにつれ減弱した。したがって、oxymetazoline と clonidine は低頻度刺激で平滑筋反応を抑制するが、高頻度刺激でこの反応はみられない。この抑制は、clonidine  $10^{-8}$ ~ $10^{-7}$  M および oxymetazoline  $3 \times 10^{-9}$  M でみられ、また、高濃度では後シナプス受容体活性化が優位で、血管収縮が増強された。他方、phenylephrine と methoxamine は、一様に低頻度刺激条件下で各々  $3 \times 10^{-9}$ ~ $3 \times 10^{-6}$  M および  $3 \times 10^{-8}$ ~ $3 \times 10^{-7}$  M で血管収縮を高めた。

In vivo では活動電位は連続的に神経終末に達する。本研究結果は、たとえ後シナプス受容体が  $\alpha$  タイプであろうとも、前シナプス成分は  $\alpha$ -アドレナリン受容体を活性化する薬物の全ての後シナプス作用に有意に寄与していることを示唆している。

## 2. Transmitter 遊離調節に関する前シナプス性 $\alpha$ -adrenoceptor の役割

薬理学的仮説に基づき、ノルアドレナリン作働性ニューロン終末における transmitter 遊離を調節する作用部位についてその局在を明らかにし、かつその性質・役割を詳細に追究し、その結果  $\alpha$ -adrenoceptor subtype の発見へと導くことができた<sup>4)5)</sup>。

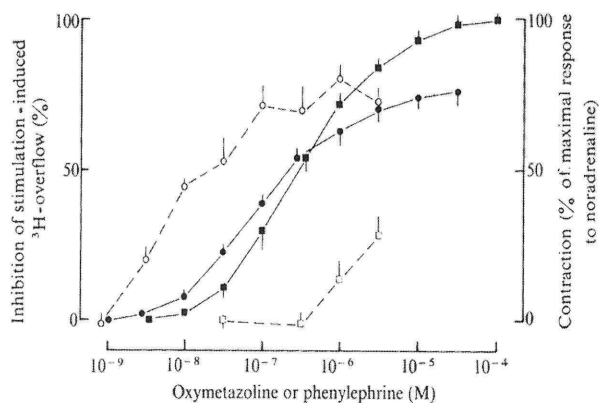
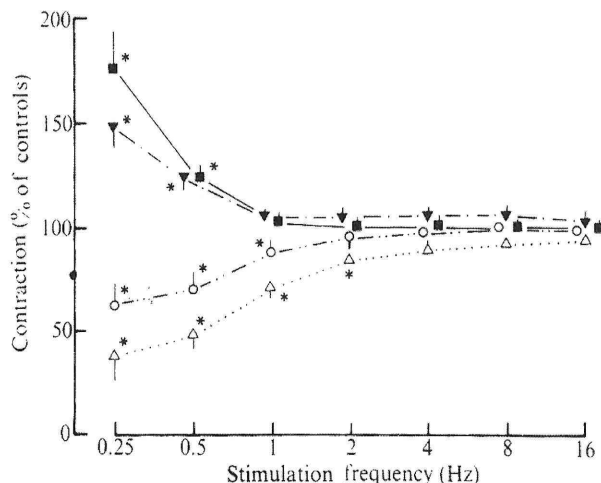


Fig. 19 Pre- and postsynaptic actions of oxymetazoline (○, ●) and phenylephrine (□, ■) in the rabbit pulmonary artery.

Left ordinate, presynaptic action (○, □). Arteries were preincubated with  $1.5 \times 10^{-6}$  M (–)- $^3$ H-noradrenaline for 1 h and then superfused with fresh medium containing  $3 \times 10^{-5}$  M cocaine,  $4 \times 10^{-5}$  M corticosterone and  $4 \times 10^{-6}$  M propranolol. Each strip was stimulated five times ( $S_1$ – $S_5$ ) for 3 min with pulses of 0.3 ms duration and 150 mA current strength at 2 Hz. Stimulation periods started after 126, 144, 162, 180 and 198 min of superfusion. Oxymetazoline or phenylephrine were added 12 min before  $S_4$ . Phenylephrine concentrations exceeding  $3 \times 10^{-6}$  M could not be tested, since they accelerated basal tritium outflow. In control experiments, the ratio between the overflow of tritium evoked by  $S_4$  and that evoked by  $S_3$  was  $0.97 \pm 0.03$  ( $n=11$ ). The ordinate indicates percentage decreases of the ratio caused by the drugs. Each point is the mean  $\pm$  s.e.m. of four to eight experiments. Right ordinate, postsynaptic action (●, ■). Two dose-response curves were determined on each strip, first a curve for noradrenaline, then a curve for oxymetazoline or phenylephrine. Results are corrected for the increase of contractions with time. Values are the means  $\pm$  s.e.m. of five dose-response curves for oxymetazoline and phenylephrine.

単位時間毎のノルアドレナリン (NA) 作働性神経終末からの transmitter 遊離は、インパルス流量率およびインパルス当たりの遊離に依存している。興奮性および抑制性神経伝達物質、また恐らく循環性物質はこの NA ニューロンの細胞体・樹状突起部位にある受容体に作用するが、軸索を下行して伝達される活動電位の頻度を調節する。このインパルスにより遊離される NA 量は常に一定したものではない。その変動の原因については部分的にしかわかっていない。

しかし、近年の研究からある一つのメカニズムが解明された。体内に自然発生するいくつかの物質は、インパルス当たりの伝達物質の遊離を制御し、またこれらの物質はその遊離を生ずると考えられている軸索の瘤状構造「varicosity」の終末部分 (Haefely,



**Fig. 20** Influence of  $\alpha$  adrenoceptor-activating drugs on neurogenic contraction of the rabbit pulmonary artery. Arteries were superfused with medium containing  $3 \times 10^{-5}$  M cocaine,  $4 \times 10^{-5}$  M corticosterone and  $4 \times 10^{-6}$  M propranolol. Two frequency-response curve (FRC) were elicited on each strip (FRC<sub>1</sub>, FRC<sub>2</sub>). The following drugs were added 45 min before FRC<sub>2</sub>:  $\triangle$ ,  $3 \times 10^{-8}$  M clonidine,  $n=7$ ;  $\circ$ ,  $3 \times 10^{-9}$  M oxymetazoline,  $n=8$ ;  $\blacktriangledown$ ,  $10^{-7}$  M methoxamine,  $n=5$ ;  $\blacksquare$ ,  $10^{-8}$  M phenylephrine,  $n=10$ . For each frequency, the ratios were calculated between the contraction during FRC<sub>2</sub> including drug-induced basal tension, and that during FRC<sub>1</sub>. In control experiments, ratios were slightly less than (at 0.25 and 0.5 Hz) or greater than 1. Ratios obtained in the presence of drugs are expressed as a percentage of control ratios (ordinate). Means  $\pm$  s.e.m. Significant differences from control: \* $P < 0.05$ .

1972 年) の受容体に作用することが知られている。Fig. 21 に示すように、二重の受容体-介在機構が考えられる。細胞体-樹状突起部位受容体はインパルスの発生、すなわち電気信号を調節する。前シナプス性受容体(後シナプス性細胞、いわゆる効果器細胞の受容体に対して呼ばれている)は、インパルス誘発分泌を調節する。

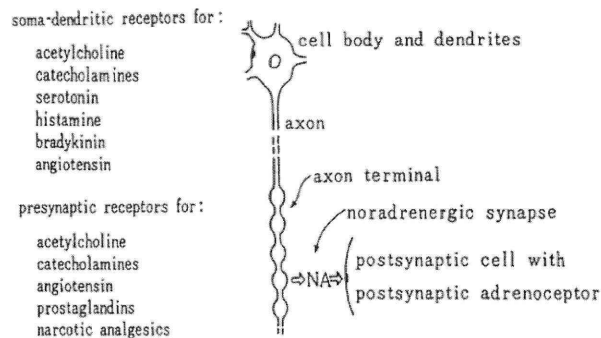
以下、NA 作働性シナプスにおける前シナプス性  $\alpha$ -adrenoceptor の transmitter 遊離に関する役割について述べる。

#### 【不活性化】

外因性 NA と同様に遊離 NA は、その受容体部位から 3 つの異なる反応経路により不活性化される。

#### ① 軸索に局在する高親和性輸送系によりニューロン内へ再摂取される分画

再摂取の程度は臓器によって異なるが、神経分布の密な組織では 70~80% に達することがある。Dopamine, tyramine や metaraminol のような NA と化学的に関連のあるアミン類は同じ輸送機構によって取



**Fig. 21** 節後交感神経ニューロンの受容体機構。

図示した機構はすべてではないが、ある特殊なニューロンにおいて認められる。

NA; noradrenaline

り込まれる。ニューロン内摂取 (neuronal uptake) は比較的低濃度の cocaine や desipramine により遮断される。

#### ② 低親和性膜輸送系を介してニューロン外細胞に入る分画

ニューロン外摂取 (extraneuronal uptake) は、比較的低濃度の normetanephrine や estradiol および corticosterone のようなステロイド類によって遮断される。

#### ③ uptake されず周囲組織へ拡散する分画 (溢流「overflow」)

NA の生体内変化は neuronal と extraneuronal uptake 後の両者の間では異なる。軸索原形質に入った後、一部の NA は貯蔵小胞内に再分布され、この NA の残余分画およびニューロン外の NA の大部分は異化作用を受ける (Fig. 22)。

神経インパルスにより遊離された一部の NA は退社されることが知られている。軸索原形質の NA は MAO によって主に代謝され、一方、ニューロン外 NA は大部分 COMT により代謝を受けるという見解が、その後 Langer によってさらに詳細に検討された (Fig. 2)。多くの組織において遊離 NA から生ずる主要代謝産物は DOPEG である。DOPEG はアルデヒドからアルコールへの還元に伴い、再摂取された NA のニューロン内脱アミノ化によって生ずるようである。Cocaine による再摂取の抑制は DOPEG 生成を減少させる。他方、normetanephrine への O-メチル化はニューロン外で起こり、とくに extraneuronal uptake を抑制する薬物により妨げられる。遊離 NA から O-メチル化脱アミノ代謝物への生体内変換は、恐らくネコの瞬膜ではニューロン内で起こ

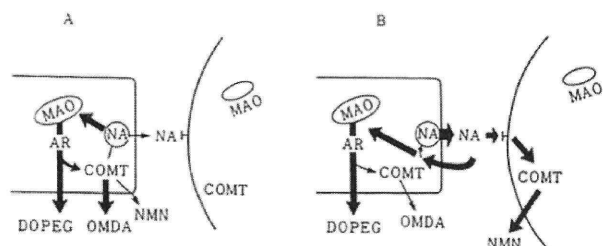


Fig. 22 自発性および刺激-誘発性遊離における  $[^3\text{H}]$ -noradrenaline (NA) の代謝経路。

A: 自発性 outflow。顆粒内の NA は神経終末の細胞質へ漏出する。DOPEG、NMN および OMDA は、NA がシナプス間隙へ到達する前に、前シナプス性に産生される。

B: 刺激-誘発性遊離。神経刺激は後シナプス性 COMT によって NMN へと代謝される NA を遊離する。アドレナリン作動性神経により取り込まれる遊離 NA は、MAO および AR によって優先的に DOPEG へと代謝され、また、ほんのわずかの分画がシナプス小胞に取り込まれ、再利用のために貯蔵される-脱アミノ代謝物である DOPEG は、前シナプス性に O-メチル化されて OMDA となる。

MAO: monoamine oxidase. COMT: catechol-O-methyltransferase. AR: aldehyde reductase. DOPEG: 3,4-dihydroxyphenylglycol. NMN: normetanephrine. OMDA: O-methylated deaminated metabolites (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol plus 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid)。

るかもしれないが、ネコの脾臓およびラット脳においてはニューロン外代謝を反映する。これらの代謝物のパターンは neuronal および extraneuronal uptake の変動を知るために有用な指標となるであろう。

#### 【神経インパルス以外の刺激による遊離】

薬物あるいはその他の刺激が誘発する NA 遊離の機構は根本的に異なっている。高濃度のカリウムは、細胞内と細胞外腔との濃度勾配を減少させることにより varicosity 膜を脱分極させる。カリウム-誘発遊離はカルシウム-依存性であり、また dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DBH) が同時に遊離されることから、恐らく exocytosis によるものであろう。同様にニコチン様薬物による遊離は膜脱分極、カルシウム流入、また多分 exocytosis を生ずるであろうが、DBH の遊離は報告されていない。遊離はまたナトリウム欠如溶液に組織をさらすことによっても誘発される。これは極めてわずかの部分がカルシウムに依存し、かつ部分的には exocytosis によるものであると提唱されている。間接型の交感神経興奮性アミンである tyramine は、NA 作動性神経終末を脱分極させず、遊離のためにカルシウムを必要とせず、さらに DBH も遊離しない。Tyramine はニューロン内へ取り込まれ、貯蔵小胞から NA を置換し、その後

この NA が細胞から形質膜を通して細胞外腔へ拡散する。この遊離機構は明らかに exocytosis と区別できる。同じく、NA の小胞性貯蔵部位を侵襲する reserpine は DBH を伴わずに transmitter を遊離し、またこの効果はカルシウム-非依存性である。さらに、神経インパルスや他の刺激によらないわずかな自発性遊離は、運動神経終末からの acetylcholine の自発性遊離とは異なり、カルシウムに依存しないようである。

#### 【遊離調節 $\alpha$ -adrenoceptor の局在】

$\alpha$ -受容体親和性を有する薬物の効果を説明するために、4つの研究者グループは 1971 年、NA 作動性神経終末に効果器細胞の  $\alpha$ -adrenoceptor と類似の部位があることを提唱した。前シナプス性  $\alpha$ -受容体は外因性 agonist だけではなく、内因性ですでに遊離された NA により活性化され、その結果として transmitter のそれ以上の遊離を抑制する。後シナプス性細胞と独立した前シナプス性 feedback 機構は、パルス当たりの NA 遊離を制御する。 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬はこの feedback loop を妨げ、分泌抑制を除く。

この遊離調節  $\alpha$ -受容体の前シナプス性局在は、確証された事実というよりもむしろ研究上の仮説である。NA 遊離\*の同定に関する直接的な測定法は現在みあたらず、すべて有用なものは間接的である。すなわち、次の 2つの方法が主として使用される。

① 電気的あるいは機械的な後シナプス性細胞の反応が遊離の基準として評価される（後シナプス反応）。

② 灌流液またはインキュベーション液中へ流出する NA および  $\text{NA}^+$  その代謝物の量が、遊離の時間経過として決められる。

内因性 NA の「overflow」\*\*は、化学的または生物検定によって測定されるか、あるいは標識 NA やそ

\*「遊離」という言葉は、ニューロン膜を通過しシナプス間隙に出る NA の経路のために用いられる用語である。ほんのわずかな NA は、化学的あるいは物理的な刺激がなくとも神経終末から流出する（「自発性遊離」）。

\*\*「overflow」または「outflow」とは、組織から灌流液あるいはインキュベーション液へ NA の、またはその代謝物の拡散をいう。電気刺激により誘発される遊離は「刺激-誘発性 overflow」と呼ぶ。一方、電気刺激不在の overflow は「basal outflow」と呼ばれ、この薬物による増加は、必須なものではないが、薬物-誘発遊離を示唆している。

の先駆物質で組織が前処置され、標識化合物が記録される (overflow method)。神経インパルスにより誘発される NA の overflow は、遊離量とニューロンに再取り込みされる量 (ついでシナプス小胞に貯蔵されたり、または代謝される) あるいはニューロン外細胞へ取り込まれる量 (その後代謝される) との差である。Overflow の薬物-誘発変化は transmitter の遊離、取り込み、さらには生体内変換への影響をも示唆し得る。それゆえ、間接的な証拠からは明らかに NA 遊離に関して  $\alpha$ -受容体親和性を有する薬物の効果を、それら薬物の後シナプス性細胞に対する作用から切り離して考えられる。例えば、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬の遊離-促進効力の順序は、後シナプス反応の場合と異なる。これはそれぞれ別個の受容体群に対する作用が発揮されていることを示唆する (Fig. 23)。

すなわち、yohimbine 立体異性体の前- および後-シナプス効果を比較すると、yohimbine, rauwolscine,  $\beta$ -yohimbine および yohimbol は優先的な前シナプス作用群に分類され、これら薬物の前シナプス閾値濃度 (遊離促進に必要な最小濃度) は、後シナプス性のも (刺激-誘発収縮の抑制に要する最小濃度) より低く、また拮抗薬-後シナプス性  $\alpha$ -受容体複合体の解離定数 ( $K_{B\text{ post}}=10^{-10}\text{M}$ ) に比べて低い。他方、corynanthine は明らかに優先的な後シナプス作用群に含まれる。すなわち、前シナプス閾値濃度は後シナプス性濃度を超え、かつ  $K_{B\text{ post}}$  よりも高い。それゆえ、yohimbine 同族体の化学構造やいくつかの物理的性状の類似性は、 $\alpha_1$ -adrenoceptor (ウサギ肺動脈における後シナプス性  $\alpha$ -受容体の特徴を有する受容体) と  $\alpha_2$ -adrenoceptor (前シナプス性  $\alpha$ -受容体の性質を備えた受容体) に細分類するための有力な手がかりになり得る。

Farnebo & Hamberger (1973 年) は、節前交感神経を横断することによってラットの虹彩を一側性に神経中枢隔離を行った。神経中枢隔離 (decentralization) は、 $\alpha$ -アドレナリン作動薬に対する効果器細胞の過感受性を誘発することが知られている。もし、遊離調節  $\alpha$ -受容体が後シナプス側に局在しているならば、decentralization は  $\alpha$ -アドレナリン作動性遊離抑制を同様に増強するはずである。しかし、clonidine は刺激-誘発 overflow または NA を対照側よりも隔離側で減少させなかった。さらに隔離側からのパルス当たりの平均 overflow は対照側の 2 倍

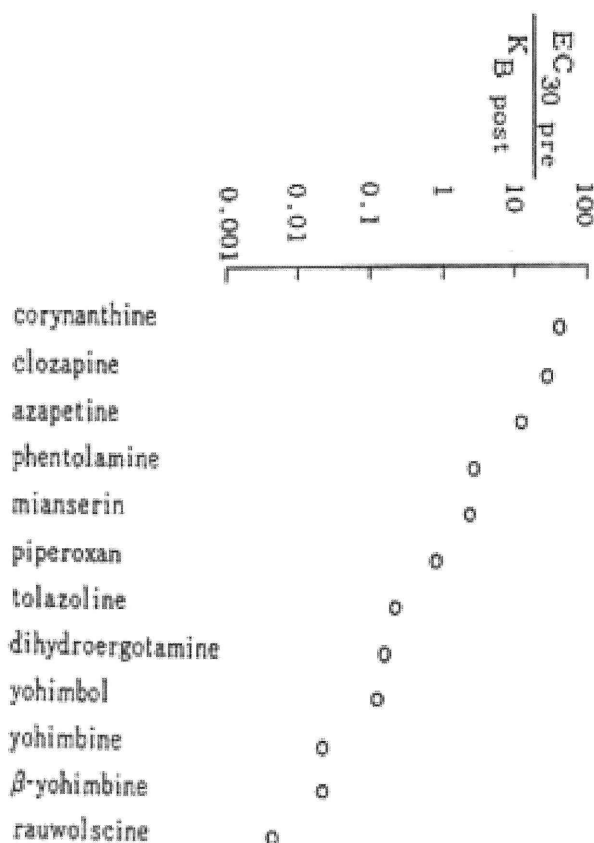


Fig. 23 ウサギ肺動脈における  $\alpha$ -アドレナリン遮断薬の前シナプス性効果と後シナプス性効果との相関性。EC<sub>30 pre</sub> は tritium の刺激-誘発性 overflow を 30% 増加させる濃度である。K<sub>B post</sub> は antagonist-postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor 複合体の解離定数 ( $=10^{-10}\text{M}$ ) である。Corynanthine は  $10^{-5}\text{M}$  という高濃度でわずか 27% しかこの overflow を増加させなかった。そのため、この濃度を EC<sub>30 pre</sub> とした。この実験結果は cocaine, corticosterone および propranolol の存在下で得たものである。

であり、このことは有効に feedback 抑制が駆動していないことを示唆している。したがって、前シナプス性遊離機構は decentralization 後の過感受性後シナプス性細胞を介する作用とは異なり、 $\alpha$ -アドレナリン作動薬に対して弱感受性 (subsensitivity) を生ずる。また、Vogel ら (1972 年) は phenoxybenzamine がラットの培養交感神経節からの NA の刺激-誘発 overflow を増加させることを示した。この標本は後シナプス性成分を含まないため、その作用部位は前シナプス側にあるはずである。残念ながら、phenoxybenzamine の濃度が非常に高く ( $3 \times 10^{-5}\text{M}$ )、そのためにこの前シナプス部位が、 $\alpha$ -adrenoceptor よりむしろ NA uptake 機構の場であるということ除外し得ない。



## 【Feedback 機構】

インパルス流量の頻度だけが、後シナプス性細胞への NA 作働性入力を決するものではない。前シナプス性 adrenoceptors および prostaglandin 受容体は、神経インパルス当たりの transmitter 遊離を調節する feedback loop の構成要素である (Fig. 24)。この prostaglandin 機構は経シナプス性 (trans-synaptic) に駆動され、少なくとも大部分の prostaglandin が合成される後シナプス性細胞の介在を伴う。対照的に、前シナプス性  $\alpha$ - および  $\beta$ -受容体により調節される feedback は、後シナプス性細胞とは独立して、まったく前シナプス性である。

$\alpha$ -アドレナリン遮断薬による促進は、すでに遊離された NA が前シナプス性  $\alpha$ -受容体に作用し、その後のインパルスによる遊離を抑制するという仮説に基づいている。

以下に述べる証拠はこの仮説を支持し得るものと考えられる。

- ① 前シナプス性受容体付近の遊離 NA 濃度とパルス毎の遊離量との間に認められる逆の関係。

もし、NA 自体がそれ以上の遊離を減少させるならば、transmitter 濃度が低下するほど、インパルス当たりの分泌は促進されるはずである。刺激頻度それ自体の変化が遊離を変えるために、実験においては、一定頻度の刺激が必要となる。この NA 濃度は transmitter 貯蔵部位が部分的に reserpine や  $\alpha$ -methyltyrosine により枯渇される場合、一定のインパルス流量率にもかかわらず低下する。この予測に一致して、パルス当たりの遊離総組織 NA の分画 (fractional overflow) は、対照実験よりも枯渇後の方が高い。

- ② 遊離 NA 濃度と外因性 agonist による抑制度との間の逆関係。

仮説に基づいて、外因性 agonist の抑制効果は NA 濃度が高いほど弱くなる。実験的には、前シナプス性調節薬の効果は高頻度刺激で減衰する。恐らくは、神経終末がカルシウムで充満するためであろう。刺激頻度が上昇するとき、前シナプス性  $\alpha$ -受容体は遊離 NA によりさらに一層活性化され、外因性 agonist による累加的抑制は最小限にとどまる。

- ③ NA 濃度と  $\alpha$ -アドレナリン遮断薬による促進強度との明確な相関性。

もし、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬が NA の正常な制動

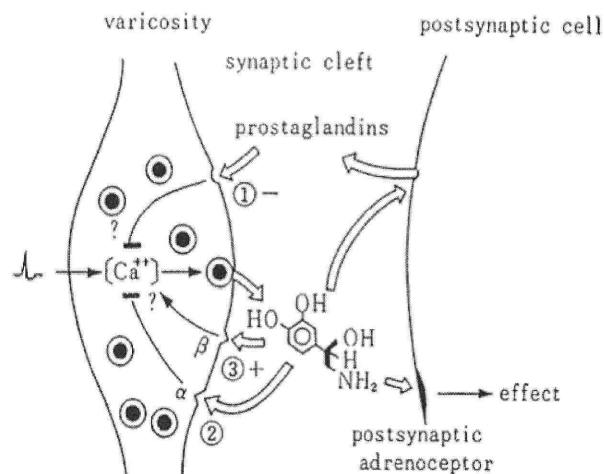


Fig. 24 ノルアドレナリンの per pulse release を調節するシナプス性 feedback 機構。  
prostaglandin-mediated negative feedback ; ②  $\alpha$ -adrenergic negative feedback ; ③  $\beta$ -adrenergic positive feedback. prostaglandin 類は、後シナプス性細胞から生じ、また抑制および促進機構はそれぞれニューロン内カルシウムの減少と増加を伴う。

作用を消失することにより遊離を促進するならば、transmitter 濃度が高いほど促進効果は大きくなるはずである。しかし、この予測は高い拮抗薬濃度また不可逆的な遮断の場合にのみあてはまると考える。すなわち、低濃度の競合的拮抗薬の効果は、NA 濃度の増加によって打ち消される。Phenoxybenzamine はネコの瞬膜や脾臓において fractional overflow を対照群では 8~13 倍増加させるが、NA 枯渇後にはわずか 3 倍の増加であった。このような実験においても一定の刺激頻度が望まれる。

- ④  $\alpha$ -受容体-介在 feedback 抑制により説明し得る連続パルス誘発抑制。

生化学的および電気生理学的証拠から、先行する NA 作働性神経インパルスは、これに続くインパルスによる遊離を抑制することが示唆される。この現象は少なくとも部分的には  $\alpha$ -アドレナリン作働性 feedback 抑制によるものと思われる。例えば、モルモット心房でパルス当たりの overflow は連続パルスによって減少し、またこの抑制は cocaine によって変化しないが、feedback loop を阻害する phenoxybenzamine により減弱する。マウスの輸精管の交感神経が 1 Hz 以上で刺激される場合、興奮性接合部スパイク電位の促進はその後間もなく抑制される。この抑制は次の 3 つの異なる実験条件において回復する。a) 高いマグネシウム濃度、b) reserpine 前処置後、c)  $\alpha$ -アドレナリン遮断薬の存在下。その他



の説明を除外することはできないが、公分母は  $\alpha$ -アドレナリン作働性 feedback 抑制の減弱であるということが推測される。マグネシウムおよび reserpine は一連の最初のパルスにより遊離される NA 量を減少させる。それゆえ、正常の feedback は低下し、促進は妨げられないままである。他方、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬は前シナプス性受容体を遮断し、また最初のパルスにより遊離される NA 量が正常な場合あるいは増加しているときでさえも feedback を阻害する。したがって、 $\alpha$ -アドレナリン作働性抑制および  $\alpha$ -アドレナリン遮断性促進について、overflow 法により高濃度のマグネシウムの効果を検索することは興味深いことである。

#### 【抑制機構】

$\alpha$ -アドレナリン作働性抑制機構は知られていない。いくつかの情報が次の観察から得られている。

①  $\alpha$ -受容体 agonist の作用は、局所麻酔薬および guanethidine 様のアドレナリン作働性ニューロン遮断薬と区別されている。1 つの基本的差異は  $\alpha$ -アドレナリン作働性抑制が完全には生じないということである。すなわち、小量の遊離は極量以上の agonist 濃度のときでさえも残存している。数種の  $\alpha$ -アドレナリン遮断薬は、終末前性 NA 作働性神経の電気生理学的パターンに対して何ら影響を及ぼさない。

② antagonist と同様に agonist は NA 貯蔵小胞に影響を及ぼす。しかし、顆粒作用は遊離調節に重要であるとは思わない。なぜならば、agonist はその neuronal uptake が遮断される場合でさえも、遊離を抑制するからである。

③ 抑制は外因性またはすでに取り込まれた NA の遊離が同等に抑えられることからみても、生合成の減少に続発するものではない。

④ agonist および antagonist の作用は、prostaglandin の産生が遮断された後に変化しない。抑制は prostaglandin によって調節されない。

⑤  $\alpha$ -アドレナリン遮断薬は恐らくニューロン内 cyclic adenosine 3',5'-monophosphate を増加させることにより作用するものではないであろう。Phentolamine は、NA 遊離を促進するよりも非常に高い濃度のときにのみ phosphodiesterase を抑制する。さらに、phentolamine の促進効果は、 $\alpha$ -受容体を遮断しない phosphodiesterase 阻害薬の作用よりも極めて大きく、またこの効果は phosphodiesterase 阻害薬に

よって変化しない。

⑥ agonist は電気刺激のみならず高濃度のカリウムにより誘発される遊離を減少させ、antagonist はこれを高める。Dimethyl-phenylpiperazinium により誘発される遊離効果は結論に達していない。すなわち、NA 遊離は oxymetazoline だけではなく phen-tolamine によっても抑制され、それゆえ前シナプス性ニコチン受容体活性化によって生ずる“非特異的”干渉作用を除外し得ない。他方、後シナプス反応による研究では、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬は事実ニコチン様物質による遊離を促進し得るということが示されている。対照的に、NA の basal outflow は神経インパルスに対する分泌反応を明らかに調節する濃度で影響を受けない。さらに、tyramine-誘発遊離およびカルシウム-非依存性の細胞質 NA のカリウム-誘発遊離は変わらない。このように、 $\alpha$ -受容体 agonist は選択的にカルシウム-依存性遊離過程を抑制し、また antagonist は促進する。

⑦ tritium 標識 NA であらかじめインキュベーションしたモルモット輸精管からの tritium 刺激誘発 overflow は、カルシウム-依存性であり、また feedback 抑制は部分的に脱分極の間のカルシウム流入の制限によるものであるという報告がある。

⑧  $\alpha$ -受容体 agonist の抑制効果は刺激頻度と逆の関係にある。その第 1 の理由は、前シナプス性受容体周囲の NA 濃度の増加による feedback 抑制の亢進であり、そのために外因性 agonist による累加的抑制に対してはわずかな余地しか残らなくなる。しかし、第 2 の理由は他の前シナプス性調節物質、すなわち、高頻度刺激でのニューロン内カルシウム蓄積のために、カルシウム流動を調節する薬物の効果は最小限にとどまるということについて議論されたことと一致している。

要するに、これらのデータは、前シナプス性  $\alpha$ -受容体の活性化が、刺激-分泌連関“stimulus-secretion coupling”のためのカルシウム利用を減じ、またその遮断が増加を生ずるという見解と合致している。

これに代わる興味ある仮説として、カルシウムが神経終末膜の  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -活性化 ATPase (adenosine triphosphatase) を抑制することにより遊離を誘発するということがあげられる。カルシウムと対照的に、NA はシナプトゾームの ATPase 活性を促進し、この促進は phentolamine により阻害される。これらの報告は ATPase の刺激効果が、 $\alpha$ -受容体 agonist の遊

離-抑制作用の基礎となり得ることを示唆している。

一般に前シナプス性受容体機構に関していくつかの問題がある。その受容体の形態学的位置については明確にされていない。Varicosity 自体が、その分泌機能を調節する液性信号に対して受容体を運ぶことも考えられる。大部分の前シナプス性調節物質は、カルシウム-依存性遊離過程にだけ作用することが示唆されているが、ニューロン内カルシウムの刺激-誘発性増加の亢進あるいは削減が、遊離の促進または抑制にとって事実必須な要因であるかどうかは決めがたい。Coupling のためのカルシウム利用能が変わらないのに、パルス当たりの遊離は増加したり、あるいは減少するというように、stimulus-secretion coupling の他の段階に及ぼす効果がもっとも重要になるということは除外し得ない。前シナプス性  $\alpha$ -adrenoceptor はこれまでに研究されたすべての NA 作働性ニューロンで見出されている。その他の調節物質はある組織に限って遊離に影響を及ぼす。また、もし至適実験条件が選択されないならば、たとえある受容体が存在していても、その機能は不明瞭な結果として現れる。さらに、異なる組織のニューロンは必ずしも同一の前シナプス性受容体を有していないということも考慮する必要がある。

要するに、NA 作働性線維の前シナプス性受容体は、次の目的にかなうものであろう。

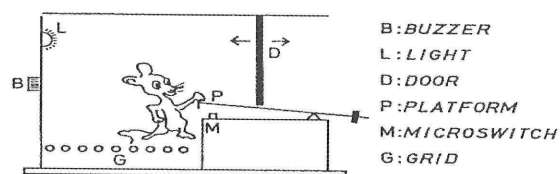
① angiotensin または副腎髄質から生ずるアドレナリンのような血液原性物質による遊離調節を受け、また ② 隣接の神経終末あるいは非ニューロン性細胞から分泌される神経伝達により調節され、かつ ③ 前シナプス性  $\alpha$ -、 $\beta$ - および prostaglandin 受容体は feedback 機構の構成要素であり、神経インパルスによる遊離調節にあずかる。

### 3. Animal behavioral model for studying $\alpha$ -adrenoceptor mechanism<sup>6)</sup>

ラット条件回避反応 (CAR) の頻度分布解析 (Fig. 25, 26) により、dopamine (DA) および serotonin (5-HT) の各前駆物質である L-DOPA 並びに L-tryptophan (L-TRYP) に MAO 阻害薬である tranylcypromine (TCP) を併用した場合の両者 (TCP+L-DOPA または TCP+L-TRYP) の CAR パターンを比較すると共に、その行動効果に関与する中枢作用機構について数種の神経伝達 agonist または antagonist を用いて検索した。

① TCP+L-DOPA および TCP+L-TRYP 群では、

### SCHEMA OF ONE-WAY SHUTTLE BOX



### EXPERIMENTAL PROCEDURE

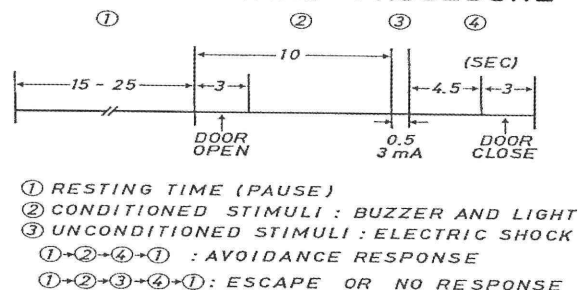


Fig. 25 Method on conditioned avoidance response in rats.

120 分間の総回避率 (AV) は生理食塩液群 (対照群) との間に差を示さないが、条件刺激 0~3 秒以内生じる潜時の短い (速い) 反応成分 (HSC) の頻度は対照群の 2 倍以上に増加した。

② 5-HT 合成阻害薬 p-chlorophenylalanine (PCPA; 300 mg/kg) 前処置では、両前駆物質併用群の HSC 増強効果は明らかに抑制されたが、AV には変化をみなかった。

③ tyrosine hydroxylase 阻害薬  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$ -MT; 50~200 mg/kg) 前処置により、両前駆物質併用群の AV と HSC は用量依存的に低下した。

④ haloperidol (HPD; 0.1~1.0 mg/kg) は両前駆物質併用群の CAR を同程度に強く抑制した。

⑤ GABA transaminase 阻害薬 aminooxyacetic acid (AOAA; 12.5 mg/kg) は両前駆物質併用群の CAR に影響を与えなかった。

⑥  $\alpha$ -adrenoceptor agonist の clonidine (CLOND; 0.63~0.25 mg/kg) は TCP+L-DOPA の CAR を用量依存的に抑制し、また TCP+L-TRYP に対しては HSC の減少が明らかであった。一方、これらの CAR 抑制効果は yohimbine (YHB; 1.0 mg/kg) 併用により減弱し、両前駆物質併用群の促進レベルにまで回復した (Fig. 27)。

したがって、低用量 (10 mg/kg) の両前駆物質は、共に TCP 処置動物において極めて類似する CAR パターンを示し、かつ同等の促進効果を生じる。この行動効果は、PCPA,  $\alpha$ -MT, HPD によって強く抑制

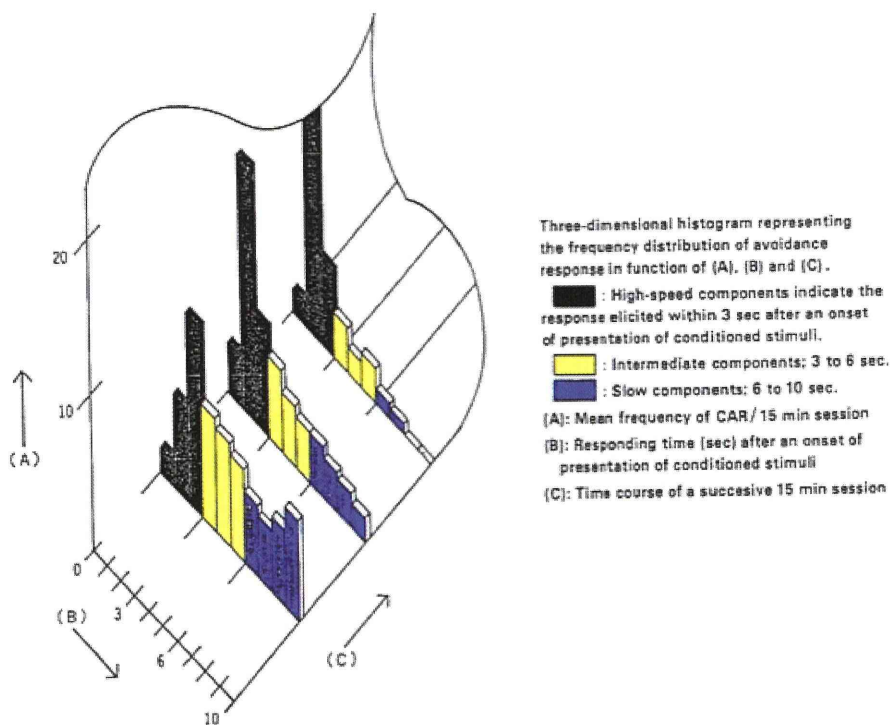


Fig. 26 A new simple analysis of frequency distribution of avoidance response using computer system.

されることから、脳内 5-HT および DA ニューロン機構の両者を介して誘発されることが示唆される。一方、AOAA に関する効果から GABA 系の直接的な影響は少ないものと思われる。さらに、 $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist YHB との併用にみられるように、低用量の CLOND は  $\alpha_2$ -adrenoceptor に作用し、5-HT または DA ニューロン活性を調節する可能性が考えられる。なお、両前駆物質併用群の CAR 促進効果に関する神経生化学的な根拠については今後の研究を待たねばならない。

### III. Application to medico-legal study

#### 1. 死後経過時間推定に役立つ生体内物質の発見<sup>7)</sup>

東京都監察医務院における死体検案時に採取したヒトの脳脊髄中の 4 つのモノアミン代謝物、すなわち、DOPAC, HVA, MHPG, 5-HIAA を同時に高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した (Table 1, Fig. 28)。DOPAC 濃度は、死後の時間経過 (PMI) に伴い増加したが ( $r=0.626$ )、それとは対照的に HVA, MHPG および 5-HIAA の濃度には相関関係は認められなかった (Fig. 29)。

この DOPAC における相関係数は、縊死で  $r=0.761$ 、虚血性心疾患で  $r=0.705$  と各々有意に高い値を示した (Fig. 30)。これらの結果は、PMI を推

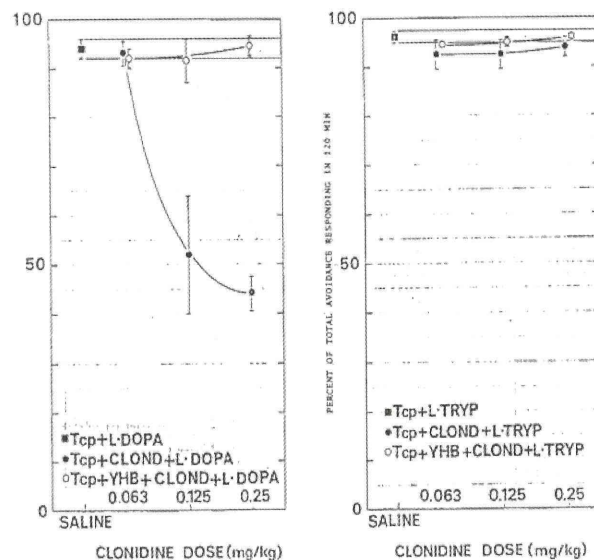


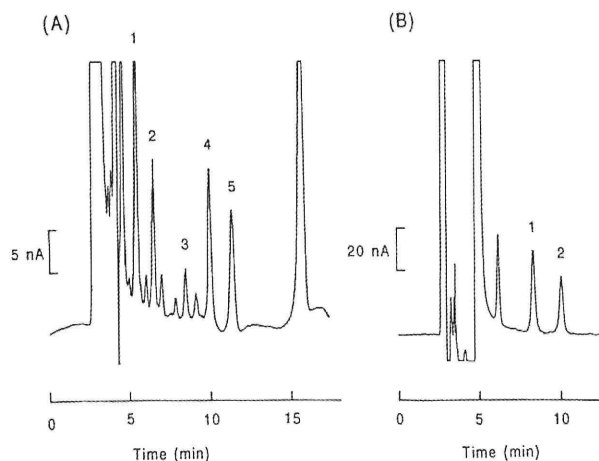
Fig. 27 Effect of  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist clonidine on the avoidance facilitation produced by transylcypromine and L-dopa or L-tryptophan.

定するために CSF 中の DOPAC レベルをとらえることが有用である可能性を示唆している。

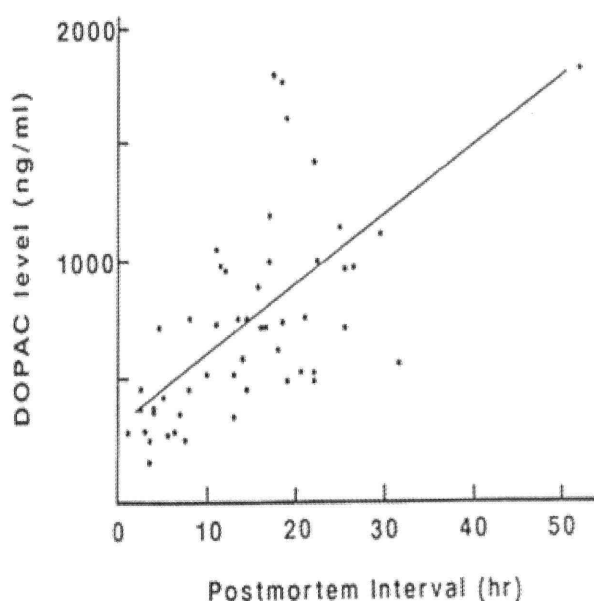
Catechol-O-methyltransferase (COMT) によって代謝される dopamine のメチル化物質、3-MT は、死後脳において増加するとの報告があるが<sup>8)</sup>、Carlsson と Winblad<sup>9)</sup> は、PMI と 3-MT との間に相関関係がないことを示している。しかしながら、近年、

**Table 1.** Sex, age, cause of death (COD), PMI and the CSF levels of monoamine metabolites in decedents. SH, suicidal hanging; IHF, ischemic heart failure.

No.	Sex (years)	Age	COD	PMI (hr)	ng/ml of CSF			
					DOPAC	HVA	MHPG	5-HIAA
1	F	27	SH	7	359.4	169.1	10.58	250.5
2	F	62	SH	13	335.4	154.3	3.32	225.1
3	M	27	SH	6.5	277.4	122.0	13.94	141.8
4	F	75	SH	7.5	247.7	109.5	17.45	330.7
5	F	42	SH	5.5	272.4	133.7	19.39	291.1
6	F	88	SH	25.5	732.6	136.2	19.05	347.4
7	F	44	SH	25	1156.0	205.7	28.85	615.4
8	F	56	SH	21	756.3	187.7	30.66	509.9
9	F	70	SH	18.5	749.1	133.2	15.05	209.7
10	M	75	SH	18	623.7	83.4	15.52	181.1
11	M	49	SH	19	501.8	137.4	39.01	533.9
12	F	46	SH	14.5	762.7	141.4	21.29	428.8
13	F	68	SH	13	519.5	209.7	21.67	356.4
14	M	33	SH	29.5	1133.4	97.2	13.67	382.5
15	F	26	SH	3.5	159.8	106.2	17.20	272.9
16	M	67	SH	31.5	584.0	68.3	7.81	110.0
17	M	20	SH	8	460.7	67.9	3.14	131.4
18	M	70	SH	14	592.4	89.0	3.34	165.7
19	M	73	SH	10	523.1	87.8	9.16	99.7
20	F	72	SH	22	498.8	89.8	11.18	177.8
21	M	36	SH	25.5	980.0	567.2	30.92	435.9
22	M	42	SH	13.5	760.4	225.2	23.92	233.8
23	M	46	SH	26.5	986.4	102.5	17.04	261.6
24	F	82	SH	22.5	1097.8	56.7	14.18	93.2
25	M	85	SH	17	1017.3	46.7	9.39	194.6
26	F	85	IHF	19	1620.4	211.5	42.22	390.0
27	M	95	IHF	8	755.9	145.1	1.18	272.9
28	M	87	IHF	11	735.5	117.8	30.11	216.3
28	M	95	IHF	1	283.6	114.5	9.49	155.0
30	M	59	IHF	17	1208.8	168.6	52.90	311.0
31	M	86	IHF	11.5	990.7	303.8	21.10	251.8
32	F	69	IHF	5	425.6	157.0	31.94	334.7
33	M	79	IHF	4	376.8	86.9	8.17	206.4
34	F	73	IHF	17.5	1811.7	80.7	18.32	109.7
35	M	73	IHF	18.5	1783.9	96.4	16.22	288.9
36	F	88	IHF	3	294.8	205.6	39.07	471.8
37	F	58	IHF	22	1438.5	156.8	19.32	405.7
38	F	90	IHF	2.5	380.5	121.0	18.66	314.3
39	F	84	IHF	3.5	252.1	125.2	18.94	425.9
40	F	87	IHF	4	373.8	89.7	12.08	269.7
41	F	70	IHF	16.5	734.4	71.1	14.83	161.2
42	M	49	IHF	2.5	468.3	125.7	19.27	297.5
43	F	69	IHF	52	1854.0	88.2	6.28	200.4
44	M	88	IHF	20.5	541.8	105.8	8.44	64.1
45	F	74	IHF	15.5	899.4	211.5	116.17	323.6
46	F	63	IHF	16	734.2	155.0	79.95	129.8
47	F	79	IHF	14.5	468.3	143.9	15.26	225.1
48	M	45	IHF	22	542.2	231.1	18.98	145.0
49	M	59	IHF	4.5	725.2	94.6	53.34	60.8
50	F	75	IHF	12	968.8	270.0	19.31	254.5
51	M	76	IHF	11	1059.4	91.5	50.17	159.8
52	M	72	IHF	23	2118.1	73.5	8.70	172.5



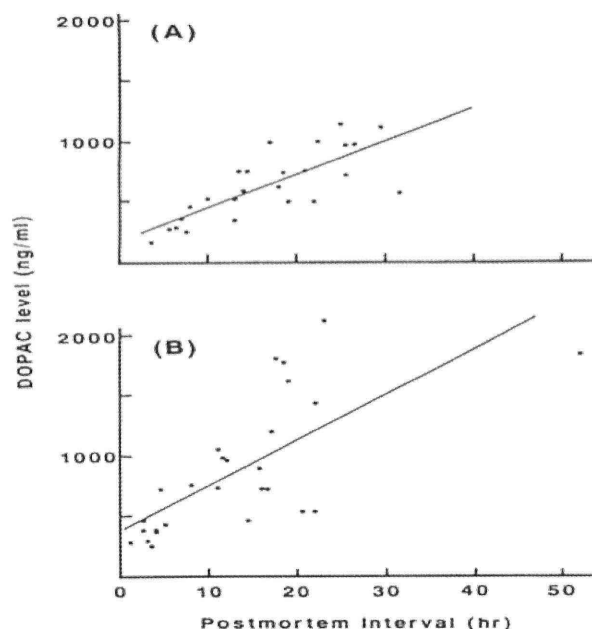
**Fig. 28** Typical chromatograms of the CSF samples obtained from the cadavers. (A) Method A, (B) Method B. Peak 1, DOPAC; peak 2, 5-HICA; peak 3, MHPG; peak 4, 5-HIAA; peak 5, HVA.



**Fig. 29** Correlation between PMI and the DOPAC levels in CSF of the cadavers ( $n=52$ ). Regression equation; DOPAC (ng/ml) =  $30.37 \cdot \text{PMI}(\text{h}) + 315.37$ ,  $r=0.626$ ,  $P<0.001$ , standard error of estimate =  $372.24$  ng/ml.

Sparksら<sup>10)</sup>は、ヒトの被殻の 3-MT レベルが PMI の変化に対応していることを示しているが、その間には相関関係を見出し得なかった。

本研究では、dopamine の monoamine oxidase (MAO) による minor 代謝物である DOPAC は、死後経過時間と共に CSF 中における濃度が増加することを示したが、その他の monoamine 代謝物は PMI との間には相関が認められなかった。この DOPAC レベルは PMI との間に正の相関があることを統計的分析によ



**Fig. 30** Correlation between PMI and the DOPAC levels in CSF of the cadavers.

(A) Suicidal hanging ( $n=25$ ): Regression equation; DOPAC (ng/ml) =  $27.96 \cdot \text{PMI}(\text{h}) + 176.61$ ,  $r=0.761$ ,  $P<0.001$ , S.E. =  $195.57$  ng/ml.

(B) Ischemic heart failure ( $n=27$ ): Regression equation; DOPAC (ng/ml) =  $37.10 \cdot \text{PMI}(\text{h}) + 392.18$ ,  $r=0.705$ ,  $P<0.001$ , S.E. =  $398.97$  ng/ml.

り確認された。さらに、この相関関係は、例えば、縊死や虚血性心疾患においてその係数を高めた。このことは、3-MT に関する報告を思い出させるであろう<sup>10)</sup>。

臨床的に認められる DOPAC の CSF レベルは、死後のレベルよりも極めて低い値である<sup>11-13)</sup>。ヒトやラットの脳では、死後長時間 COMT や MAO の活性が残存しているといわれている<sup>14-16)</sup>。また、Wiesel と Sedvall<sup>17)</sup> は、ラット線条体における dopamine が、 $4^{\circ}\text{C}$  環境 (*in situ*) に置かれた場合、断頭後 48 時間まで HVA の増加なしに徐々に減少することを示している。Carlsson ら<sup>8)</sup> は、脳内 dopamine が死後早期に MAO によって酸化的に代謝されるが、その後組織内  $\text{PO}_2$  が優先的に COMT 経路の O-methylation の結果として低下することを示している。しかしながら、ヒトの脳において、死後 23~36 時間では比較的高レベルの DOPAC を示すことが報告されている<sup>18)</sup>。これらの報告や DOPAC が blood-brain barrier を透過しないという見解<sup>12)</sup> に対応し、死後のヒト CSF における DOPAC の増加は、脳組織からの漏出によるものであろう。しかしながら、



Mangin ら<sup>19)</sup> が、死戦期に lactate dehydrogenase の blood-brain barrier の透過性が高まることを示唆していることから、CSF レベルにおける DOPAC の増加は、中枢神経系以外の組織に部分的に由来しているという可能性を除外し得ない。

法医学においては、CSF 中の DOPAC レベルの測定は、死後経過時間を推定する上で有用な方略になり得るであろう。将来的には、縊死や虚血性心疾患以外の死因においても検索することが必要であろう。

### おわりに

40 年余の長きにわたる薬理学的研究を基盤とする多種多様の医学研究を経験できたことは、東京医科大学に学び、かつ諸先輩や諸兄の御支援がなければ到底成し得ることではなかったであろう。以上、最終講義のまとめとして稿を終わることとする。

ここに、故原 三郎先生、故渋谷 健先生、そして Klaus Stark 教授に対して深甚なる謝意を表したい。

### 文 献

- 1) 遠藤任彦：動物行動の解析とその計量化による実験的研究。日薬理誌 **70** : 175-192, 1974
- 2) T. Shibuya H, Matsuda T, Endo PO, Chen K, Sato T, Nishimori : Pharmacological studies of drug action on CNS, with special reference to effects of maprotiline. *Int J Clin Pharmacol* **11** : 192-204, 1975
- 3) Starke K, Endo T, Taube HD : Pre-and postsynaptic components in effect of drugs with  $\alpha$  adrenoceptor affinity. *Nature* **254** : 440-441, 1975
- 4) 遠藤任彦：transmitter 遊離調節に関する前シナプス性  $\alpha$ -adrenoceptor の役割。医学のあゆみ **114** : 63-72, 1980
- 5) Starke K, Borowski E, Endo T : Preferential blockade of presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors by yohimbine. *European J Pharmacol* **34** : 385-388, 1975
- 6) 遠藤任彦、長尾重之、小野田欽一、高仲 正、大森義仁：MAO 阻害薬処置動物における諸種化学物質の行動薬理学的研究（第3報）中枢神経伝達前駆物質のラット条件回避反応に及ぼす影響。第56回日本薬理学会総会（大阪）1983
- 7) Endo T, Hara S, Kuriwa F, Kano S : Postmortem changes in the levels of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. *Forensic Sci Int* **44** : 61-68, 1990
- 8) Carlsson A, Lindqvist M, Kehr W : Postmortem accumulation of 3-methoxytyramine in brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **284** : 365-372, 1974
- 9) Carlsson A, Windblad B : Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methoxytyramine levels in human basal ganglia. *J Neural Trans* **38** : 271-276, 1976
- 10) Sparks DL, Slevin JT, Hunsaker JC : III. 3-Methoxytyramine in the putamen as a gauge of the post-mortem interval. *J Forensic Sci* **31** : 962-971, 1986
- 11) Faull KF, Anderson PJ, Barchas JD, Berger PA : Selective ion monitoring assay for biogenic amine metabolites and probenecid in human lumbar cerebrospinal fluid. *J Chromatogr* **163** : 337-349, 1979
- 12) Karoum F, Bunney W, Gillin JC, Jr. Jimerson D, Kammen DV, Wyatt RJ : Effect of probenecid on the concentration of the lumbar cerebrospinal fluid acidic metabolites of tyramine, octopamine, dopamine and norepinephrine. *Biochem Pharmacol* **26** : 629-632, 1977
- 13) Ebner G, Michotte Y and Herregodts P : The significance of homovanillic acid and 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid concentrations in human lumbar cerebrospinal fluid. *J Neurochem* **48** : 1725-1729, 1987
- 14) Fahn S, Côté LJ : Stability of enzymes in postmortem rat brain. *J Neurochem* **26** : 1039-1042, 1976
- 15) Vogel WH, Orfei V, Century B : Activities of enzymes involved in the formation and destruction of biogenic amines in various areas of human brain. *J Pharmacol exp Ther* **165** : 196-203, 1969
- 16) Ganrot PO, Rosengren E, Gottfries CG : Effect of iproniazid on monoamines and monoamine oxidase in human brain. *Experientia* **18** : 260-261, 1962
- 17) Wiesel FA, Sedvall G : Post-mortem changes of dopamine and homovanillic acid levels in rat striatum as measured by mass fragmentography. *Brain Res* **65** : 547-550, 1974
- 18) Mackay AVP, Yates CM, Wright A, Hamilton P, Davies P : Regional distribution of monoamines and their metabolites in human brain. *J Neurochem* **30** : 841-848, 1978
- 19) Mangin P, Lugnier AJ, Offner M, Grucker M, Millet A : Determination and forensic significance of post-mortem values of lactate dehydrogenase isozymes in the cerebrospinal fluid. *Acta Med Leg Soc* **33** : 431-435, 1983