Analgesic Effects of Opioid-receptor Agonists by the Monosodium Urate Test in the Rat

Tatsuya Oku¹, Yasuyuki Agatsuma², Taisuke Otsuki³, Shinobu Sakurada²,
Tsukasa Sakurada², Kensuke Kisara², Hidefumi Jokura¹
and Takashi Yoshimoto¹

¹*Department of Neurosurgery, Tohoku University, School of Medicine,*

²*Department of Pharmacology, Tohoku College of Pharmacy*

and ³*Neurological Research Center, Miyagi National Hospital, Miyagi, Japan*

(Received 26 April 1991)

Abstract

The analgesic effects of intrathecally (i. t.) and intracerebroventricularly (i. c. v.) administration of opioid-receptor agonists were evaluated using the monosodium urate test in the rats.

Analgesic effect of DAGO (mu-agonist) was concluded bouth of i. c. v. (ED₅₀: 128pmol/rat) and i. t. (108pmol/rat). Inspite of analgesic effect of DPDP (delta-agonist) was obserbed about 50% at i. t. administration (20~100nmol/rat), that of DPDP was not clearly concluded bouth of i. c. v. and i. t.. U50488H (kappa-agonist) had not show any analgesic effect.

The present results revealed significant analgesic effect of mu-agonist, suggesting that opioid-ligands principally play at mu-receptor. Another examinations were necessary for making clear the role of delta-receptor.

Key Words : opioid-receptor, MSU-test, DAGO, [D-Pen², D-Pen⁵] enkephalin, U50488H

オピオイドレセプターアゴニストによる鎮痛効果の検討 ——MSU-test を用いて——

奥 達也¹ 我妻 恭行² 大槻 泰介³ 桜田 忍²
桜田 司² 木皿 憲佐² 城倉 英史¹ 吉本 高志¹

¹東北大学医学部 脳神経外科

²東北薬科大学 薬理学

³国立療養所宮城病院 臨床研究部

はじめに

麻薬性鎮痛薬の研究に伴い、オピオイドレセプターに対するより選択的な agonist が開発されオピオイドレセプターサブタイプの役割が論じられてきているが、tail-flick などの急性痛での報告が多い。しかしこれらの測定方法は運動麻痺や鎮静作用の影響が問題となるが、持続痛を刺激とする尿酸塩モデルはその影響を受けにくく有用と考えられ¹⁾、本モデルを用い代表的な μ , δ , κ -agonist を脳室内および脊髄腔内に投与し、鎮痛効果を測定し、抗侵害受容効果を検討したので報告する。

実験方法

実験には体重 300~400g の雄性 Sprague-Dawley 系ラットを用いた。慢性カテーテルの植え込みは Yaksh と Rudy の方法⁵⁾ に準じ、手術後 3 週間で実験を行った。また脳室内投与は手術後 1 週間で実験を行った。鎮痛効果の測定は、尿酸塩結晶 6mg/0.05ml をラット片側後肢関節腔に注入し、著明な跛行がみられる 4 時間後に薬液 (5 μ l/rat) を投与し、経時的にラットの両足底にかかる荷重比の変化を圧トランスデューサーを用いて測定した (MSU-test)³⁾。

薬物は μ -agonist として DAGO, δ -agonist として DPDP, κ -agonist として U50488H を用いた。

結果および考察

μ -agonist である DAGO は脊髄腔内または脳室内投与でも用量依存的な荷重比の上昇が認められ、それぞれの ED₅₀ 値は 108pmol/rat, 128pmol/rat であり、脳室内および脊髄腔内投与ではほぼ等しい値となった (Table 1)。 δ -agonist である DPDP 剤は脊髄腔内投与で荷重比は約 50% までしか上昇せず (Fig. 1)、脳室内投与では有意な鎮痛効果を認めなかった (Table 1)。また κ -agonist である U50488H は脊髄腔内、脳室内投与で有意な鎮痛効果を認めなかった (Table 1)。

Table. 1 ED₅₀ values for i. t. and i. c. v. administrated substances in MSU-test

	IT	ICV
DAGO	0.108	0.128
DPDP	>100	>40
U50488H	>1000	>1000

(nmol/rat)

Fig. 1 Time course of effects of administrated DPDP 40nmol/rat: (○) intrathecally, (△) intracerebroventricularly.

以上のことより本モデルでの opioid-agonist による鎮痛は脊髄腔内および脳室内の μ -レセプターを介して作用すると考えられ、 δ -agonist については脳室内投与では鎮痛効果が認められず脊髄腔内投与で約 50% までの効果を認めたことより、Fang ら²⁾ が報告しているように supra-spinal では μ -receptor, spinal は multi-receptor が key-receptor であろうとの考えを支持する結果となった。しかし δ -agonist (DPDP) がなぜ他の報告と異なりこのような結果となったかは追試の必要があると思われる。また κ -agonist は本モデルで鎮痛効果を有していない結果は、selective κ -receptor ligands は化学的刺激での鎮痛に関与しているだろうという Schmauss ら⁴⁾ の報告より本モデルでの疼痛刺激は κ -receptor を介しては抑制されないと考えられた。

文 献

- 1) Agatsuma, Y., Otsuki, T., Sakurada, S., Sakurada, T., Kisara, K., Kimura, I., Joukura, H. and Yoshimoto, T., Analgesic effects of intrathecal administration of endogenous substances evaluated by the monosodium urate test in rats, *Pain Res.*, **5** (1990) 43-49.
- 2) Fang, F. G., Fields, H. L. and Lee, N. M., Action at the mu receptor is sufficient to explain the supraspinal analgesic effect of opioids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238** (1986) 1039-1044.
- 3) Otsuki, T., Nakahama, H., Niizuma, H. and Suzuki, J., Evaluation of the analgesic effects of capsaicin using a new rat model for tonic pain. *Brain Res.*, **365** (1986) 235-240.
- 4) Schmauss, C. and Yaksh, T. L., In vivo studies on spinal opiate receptor system mediating antinociception. 2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **228** (1983) 1-12.
- 5) Yaksh, T. L. and Rudy, T. A., Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **202** (1977) 411-428.

Address for correspondence: Tatsuya Oku, M. D., Department of Neurosurgery, Tohoku University, School of Medicine, 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan.
Telephone: 022-274-1111