

0-1-0

プロポリスはモルヒネ鎮痛耐性発現を抑制する

Inhibitory effect of propolis on analgesic tolerance induced by morphine

○只野 武¹⁾, 丹野 孝一¹⁾, 石川 正明²⁾, 千葉 俊樹¹⁾, 遠藤 康男³⁾, 縣 昌宏⁴⁾,
相坂麻紗子⁴⁾, 荻野 元平⁴⁾, 齊藤 卓也⁵⁾, 佐藤 進⁶⁾

1) 東北薬科大学 薬理, 2) 東北薬科大学 癌研, 3) 東北大学 口腔免疫,
4) (株)シャブロン, 5) 齊藤医院, 6) 日本薬科大学 薬理

Repeated administration of morphine developed analgesic tolerance in the mouse tail-flick test. Tolerance to morphine-induced analgesia was inhibited by p.o. injection of propolis (diluted ratio of 1:300 and 1:100). L-NAME also had the same inhibitory effect on the analgesic tolerance after injection of morphine. Furthermore, the inhibitory effect of propolis and L-NAME were attenuated by L-arginine, NO substrate but not D-arginine. These results indicate that propolis inhibits tolerance to morphine-induced analgesia, resulting the attenuation of NO production.

【目的】

プロポリス (CB プロポリス) の経口投与により抗疲労, 抗うつ及び抗炎症等の作用を有することをそれぞれの病態モデル動物を作製して検証してきた。その中で抗炎症作用のメカニズムは一酸化窒素 (NO) の産生抑制に起因することを明らかにした。一方, モルヒネ誘発性鎮痛耐性の発現機序には NO 産生に関わることが報告されていることから, 本研究ではプロポリスによるモルヒネ鎮痛耐性発現が NO 産生に起因するかどうかを行動薬理学的に検討した。

【方法】

実験には体重 23～25g の ddY 系雄性マウスを使用した。鎮痛作用は tail-flick 法を用い, モルヒネ投与 15 分から 120 分後の反応-時間曲線下面積 (AUC) を算出して評価した。モルヒネ耐性マウスはモルヒネを 1 日 2 回 2 日間, 1 日目 30mg/kg, 2 日目 60mg/kg, 3 日目に 10mg/kg を投与して作製し, その後鎮痛作用を測定して耐性発現を判定した。

【結果および考察】

モルヒネ反復投与後, 著しい鎮痛作用が減弱したことから鎮痛耐性が確認できた。そのモルヒネによる鎮痛耐性はモルヒネ投与 30 分前にプロポリス (300 および 100 希釈) 及び NO 合成阻害薬 L-NAME (3mg/kg) をそれぞれ経口及び皮下投与によって有意に抑制された。さらにプロポリスおよび L-NAME によるモルヒネ鎮痛耐性の抑制作用は NO の基質である L-Arginine 投与によって有意に減弱された。

以上の結果から, プロポリスはモルヒネ連用によって引き起こされる鎮痛作用の減弱を抑制し, その作用のメカニズムは NO 産生抑制に起因することが示唆された。