

[薬学雑誌]  
YAKUGAKU ZASSHI  
93 (10) 1302-1307 (1973)

UDC 547.94.04.09 : 615.21.011.5.076.9

**Morphine Phosphate Esters の合成ならびに薬理作用について<sup>1)</sup>**森 正明,<sup>2a,c)</sup> 小栗一太, 吉村英敏,<sup>2a)</sup> 鎌田 理<sup>2b)</sup>九州大学薬学部,<sup>2a)</sup> 九州大学歯学部<sup>2b)</sup>**Synthesis and Pharmacological Effect of Morphine Phosphate Esters<sup>1)</sup>**MASA-AKI MORI,<sup>2a,c)</sup> KAZUTA OGURI, HIDETOSHI YOSHIMURA,<sup>2a)</sup>  
and OSAMU KAMATA<sup>2b)</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences<sup>2a)</sup> and Faculty of Dentistry,<sup>2b)</sup> Kyushu University

(Received December 29, 1972)

In connection with our previous findings that morphine 6-glucuronide and morphine 6-sulfate, although highly polar conjugates, induced potent analgesia, synthesis and analgesic effect of morphine 3- and 6-phosphate were investigated. Chemical synthesis of these phosphate esters was accomplished by utilizing cyanoethylphosphate as a phosphorylation reagent. Analgesic effect of both compounds in mice were found to be about the same order of magnitude as that of morphine when injected subcutaneously or intracerebrally. The tonic extensor convulsion was also observed in mice when morphine phosphate esters were injected intracerebrally (100 µg/body).

Morphine は鎮痛薬として古くから用いられている医薬品であり、その代謝についてもこれまで多くの研究がある。

最近、吉村らはヒトおよび数種の実験動物における抱合型代謝物として、主代謝物たる morphine-3-glucuronide (M-3-G) に加え副代謝物 6-glucuronide (M-6-G) の存在をはじめて明らかにしている。<sup>3)</sup> これら極性の高い glucuronide 代謝物は、原薬物にくらべ、組織への透過性が低く速やかに体外へ排泄されるため従来最終的な解毒産物と考えられていた。事実、Woods<sup>4)</sup> は morphine の主代謝物である上記 M-3-G には鎮痛作用が認められないことを報告しており、このことはまた最近下村ら<sup>5)</sup> によっても確認されている。これに対し morphine の副代謝物たる M-6-G には morphine 自身よりも強い鎮痛活性があるというきわめて驚くべき事実が見いだされた。<sup>5)</sup> 引続き著者らは morphine-3-sulfate (M-3-S) および 6-sulfate (M-6-S) の合成を行ない、それらの鎮痛作用について検討した結果、アルコール性水酸基の硫酸抱合体 M-6-S には上記 M-6-G とほぼ同程度の強い鎮痛活性があることを見いだした。<sup>6)</sup> これらの知見と直接的な関係はないが、Oertel および Eik-Nes<sup>7)</sup> はヒトの血液中にステロイドホルモンのリン酸エステルの存在を見いだしており、Botte および Koide<sup>8)</sup> はこのリン酸エステルが血液中の種々の phosphatase により加水分解される際に、著しい基質特異性が見られることを報告し、同抱合体が生体内で特殊な薬理学的役割をになっているのではないかと推論している。

よく知られているように、リン酸エステルは中間代謝においてはきわめて重要な役割を果しているが、薬物代

1) 日本薬学会第 92 年年会で発表、大阪、1972 年 4 月。

2) Location: a,b) Katakasu, Higashi-ku, Fukuoka; c) Present address: School of Health Sciences, Kyushu University.

3) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.*, 17, 279 (1969); K. Oguri, S. Ida, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 18, 2414 (1970).4) L.A. Woods, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 112, 158 (1954).5) K. Shimomura, O. Kamata, S. Ueki, S. Ida, K. Oguri, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Tohoku J. exp. Med.*, 105, 45 (1971).6) M. Mori, K. Oguri, H. Yoshimura, K. Shimomura, O. Kamata, S. Ueki, *Life Sci.*, 11, 525 (1972).7) G.W. Oertel, K.B. Eik-Nes, *Acta Endocrinol.*, 28, 293 (1958); *ibid.*, 30, 93 (1959).8) V. Botte, S.S. Koide, *Endocrinol.*, 82, 1062 (1968); *ibid.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 152, 396 (1968).

謝においては現在のところ哺乳動物でのナフチルアミンの代謝<sup>9)</sup> や、昆虫でのフェノール類の代謝<sup>10)</sup> にリン酸エステル生成の例をみるのみである。しかし前述のような morphine conjugates の作用やステロイドリン酸エステルに関する知見を考慮した場合、morphine の 2 つのリン酸エステル、すなわちそのフェノール性水酸基にリン酸が結合した morphine-3-phosphate (M-3-P)、およびアルコール性水酸基のリン酸エステルである morphine-6-phosphate (M-6-P) を新たに合成しこれらの薬理作用について検討することはきわめて興味あることと考えられる。このような見地から今回 M-3-P, M-6-P を合成し、それらのマウスにおける鎮痛作用について検討した。さらにはいん発作について他の morphine 抱合型化合物のそれと比較しつつ検討を行なった。

### 実験の部

融点は柳本微量融点測定装置を使用し、すべて未補正、赤外吸収スペクトルの測定はすべて KBr 錠で JASCO 分光光度計 DS-301 型、紫外外部吸収スペクトルの測定は島津自記分光光度計 SV-50A 型を用いた。

**Morphine-6-phosphate (IV) の合成** 3-Acetylmorphine (I) 1.18 g および cyanoethylphosphate (II) 0.53 g を無水 pyridine 30 ml に溶解し、減圧下蒸発乾固する。残渣に無水 pyridine 30 ml を加え再度減圧乾固し、この操作をさらに 2 回繰返して水分を除去した。残渣を無水 pyridine 42 ml に溶解し、dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 8.65 g を加え室温放置。約 50 時間後、反応液に水 50 ml を加え過剰の DCC を分解したのちろ過し、ろ液を pH 9.0 に調整して CHCl<sub>3</sub>-iso-PrOH (3:1) 100 ml で 3 回抽出し、未反応の I および morphine を除去する。水層を減圧乾固し、ガム状の III を 1.7 g 得た。III を 5% NaOH-MeOH 70 ml に溶解し油浴上 120° で 30 分間加熱する。冷後 10% AcOH で pH 6.5 に調整し、減圧下で約 50 ml に濃縮。これを Dowex 50 WX 4 (H 型) 100 ml のカラムに通し、樹脂を水 1 liter で洗浄したのちリン酸エステルを 0.15N NH<sub>4</sub>OH で溶出する（氷室内 0°）。溶出液を減圧乾固し、残渣を水から再結晶すると無色粉末状結晶 0.35 g が得られた。270° で黒変、295° まで融解しない。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>NP·H<sub>2</sub>O: C, 53.23; H, 5.79; N, 3.66. Found: C, 52.86; H, 5.59; N, 3.58. UV  $\lambda_{\text{max}}^{0.1N \text{HCl}}$  m $\mu$  (log ε): 286 (2.82);  $\lambda_{\text{max}}^{0.1N \text{NaOH}}$  m $\mu$  (log ε): 300 (3.08).

**Morphine-3-phosphate (VII) の合成** Morphine-6-phosphate (IV) と同様に合成した。6-Acetylmorphine (V) 1.1 g から無色粉末状結晶 0.3 g が得られた。本結晶は 295° まで融解しない。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>NP·H<sub>2</sub>O: C, 53.23; H, 5.79; N, 3.66. Found: C, 53.00; H, 5.84; N, 3.73. UV  $\lambda_{\text{max}}^{0.1N \text{NaOH}}$  m $\mu$  (log ε): 280 (2.80). UV  $\lambda_{\text{max}}^{0.1N \text{NaOH}}$  m $\mu$  (log ε): 283 (3.00).

**Morphine Phosphate Esters のアルカリ性 Phosphatase による加水分解** Morphine-3 および 6-phosphate 10.5 μmoles, H<sub>2</sub>O 3.0 ml, アルカリ性 phosphatase (Sigma, 20 units), tris buffer (pH 8.6) 5.0 ml を含む溶液を 37° で 30 時間 incubation した後、incubation mixture に CHCl<sub>3</sub>-iso-PrOH (3:1) 10 ml を加え 5 分間振盪、遠心分離後に有機溶媒層を駆込みビペットで吸取った。同操作をさらに 2 回繰返し、有機溶媒層を合して芒硝で乾燥後、減圧下に蒸発乾固。さらに P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 上で減圧乾燥し、残渣を MeOH に溶解して下記ガスクロマトグラフィーにより遊離した morphine を定量した。その結果 morphine-3 および 6-phosphate の加水分解率はそれぞれ 91.8% および 90.1% でほぼ同等であった。

**ガスクロマトグラフィーによる Morphine の定量** 器械は水素炎イオン化検出器を装備した島津製ガスクロマトグラフ (GC-1C) を使用。カラムは 1.5% OV-17 をコーティングした Shimalite W を、U 字型ガラスカラム（長さ 2.625 m, 内径 4 mm）に充填し、hexamethyldisilazane 処理をして用いた。カラム温度 230°、試料室温度 250°、検出器温度 240°。キャリヤガスとして N<sub>2</sub> を用い、流速 30 ml/min とした。定量用試料は morphine の 3—10 μg が 2 μl に相当する量を器械に注入した。Morphine 量はピークの高さを測定し、別途作成した検量線から算出した。

実験動物——すべて体重 18—21 g の dd-系雄マウスを用い、一群を 10 匹とした。

皮下投与——マウスの上背部皮下に薬物溶液 0.18—0.21 ml を注射した。

脳内投与——皮膚より 2.0 mm の深さに刺入されるように考案された外径 0.44 mm の注射針を付した注射器を使用し、マウス側頭部皮膚上より脳内に薬物溶液 25 μl を注入した。

**Hot Plate 法による鎮痛作用の測定** 水浴上で 55° に保った銅製熱板上にマウスを置く時、後肢をなめる動作のみを疼痛反応の指標とし、熱板上での前肢をなめる動作および跳躍動作は除外した。薬物投与前、30 分間隔で 2 回、疼痛反応発現までの時間を個々のマウスについて測定し、2 回の平均時間が 15 秒以内の動物のみを実験に用いた。鎮痛作用の判定は、薬物投与後の疼痛反応発現時間が投与前 2 回の平均時間の 2 倍以上の動物をプラスとし、鎮痛作用陽性とした。また 2 倍に満たない場合を鎮痛作用陰性とした。

9) W. Troll, S. Belman, N. Nelson, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **100**, 121 (1959); W. Troll, A.N. Tessler, N. Nelson, *J. Urol.*, **89**, 626 (1963).

10) F.J. Darby, M.P. Heenan, J.N. Smith, *Life Sci.*, **5**, 1499 (1966); A. Binning, F.J. Darby, M.P. Heenan, J.N. Smith, *Biochem. J.*, **103**, 42 (1967).

**Haffner 法による鎮痛作用の測定** 薬物投与 30 分前に、マウスの肛門部後端より約 3 mm の尾部を 500 g の圧力を有する動脈クレンメで挟む時、6 秒以内にうしろを振り向き動脈クレンメにかみつく動作（疼痛反応）を示す動物のみを実験に用いた。鎮痛作用の判定は薬物投与後、6 秒以内にうしろを振り向き動脈クレンメ、あるいは尾にかみつくかなめる動作を示す場合を鎮痛作用陰性とした。また上記の動作をまったく示さない場合を鎮痛作用陽性とした。またうしろを振り向くが動脈クレンメあるいは尾にかみつくとか、なめる動作を示さない場合にはプラス、マイナスとして、プラスおよびマイナスの双方に加算した。

**Morphine 抱合型化合物のけいれん発作の観察** 脳内注入時の鎮痛作用の観察と同様な方法で、マウスに種々の morphine 誘導体を注入した後におけるけいれんを、疾走発作 (running seizure), 間代性けいれん, 強直性伸展けいれんを指標として観察した。

## 結 果

### Morphine Phosphate Esters の合成

Morphine phosphate ester の合成に関する報告は現在までまったく知られていない。最近 Tener,<sup>11)</sup> Roy<sup>12)</sup> および Montgomery<sup>13)</sup> はスクレオシドにリン酸基を導入する場合に、縮合剤として DCC を用いることにより緩和な条件でリン酸化反応を行なっている。さらにまた上田<sup>14)</sup> は特に DCC を縮合剤として使用するリン酸化反応においては、種々のリン酸化剤の中で cyanoethylphosphate が最も広範囲に適用されうると述べている。

そこで著者らは morphine sulfates<sup>6)</sup> の合成の場合と同様に、それぞれ 3-acetylmorphine (I) ならびに 6-acetylmorphine (V) を合成原料として、cyanoethylphosphate (II) および DCC による morphine-6-phosphate (IV, M-6-P) および 3-phosphate (VII, M-3-P) の合成を行なった。Fig. 1 にこれらの合成経路を示す。

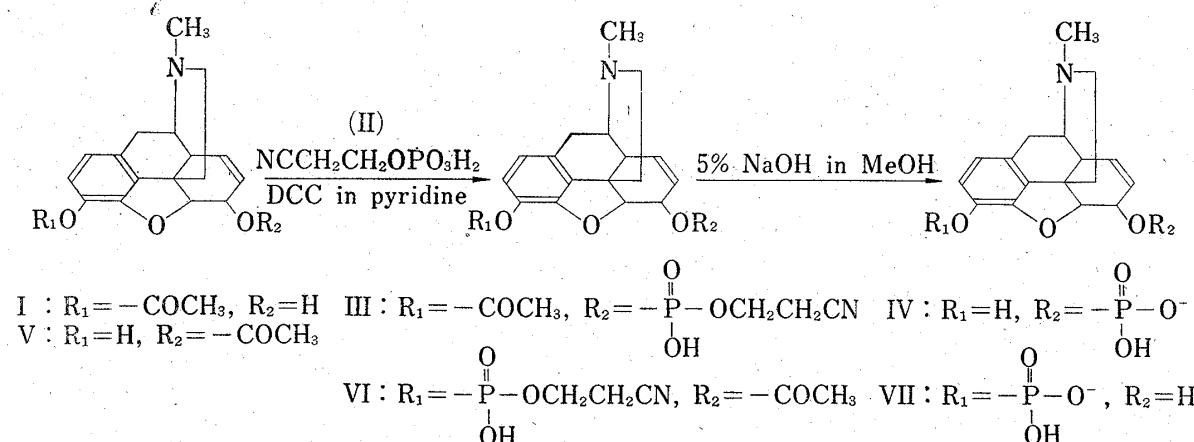


Fig. 1. Synthetic Route for Morphine Phosphate Esters

3-Acetylmorphine (I) あるいは 6-acetylmorphine (V) と cyanoethylphosphate (II) との縮合反応は、室温で DCC の存在下に反応を行なった。反応経過は薄層クロマトグラフィーによって観察したが、この速度はかなり遅く、反応完結には M-6-P 合成の場合で約 50 時間、M-3-P 合成の場合は約 80 時間を必要とした。反応がほぼ完結した後、反応溶液に水を加えて過剰の DCC を分解し、ろ過した後、ろ液をアンモニア水で pH 9.0 に調整し、CHCl<sub>3</sub>-iso-PrOH (3:1) の溶媒で未反応の 3- あるいは 6-acetylmorphine および加水分解により生じた morphine を抽出した。残渣を減圧下に濃縮して反応生成物 (III あるいは VI) をガム状物質として得た。III あるいは VI の cyanoethyl 基および acetyl 基は 5% 水酸化ナトリウムのメタノール溶液で加水分解することにより容易に除去できた。この反応溶液を酢酸で中和後濃縮して、Dowex50WX4 (H 型) のカラムに通して吸着させ、0.15N のアンモニアで目的のリン酸エストル (IV あるいは VII) の溶出を行ない、それぞれを結晶として得ることができた。IV はその紫外吸収スペクトルが、溶媒の液性を酸性からアルカリ性に変えることによって顯

11) G.M. Tener, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 159 (1961).

12) J.K. Roy, D.C. Kvam, J.L. Dahl, R.E. Parks, *J. Biol. Chem.*, 236, 1158 (1961).

13) J.A. Montgomery, H.J. Thomas, *J. Org. Chem.*, 26, 1926 (1961).

14) 上田 亨, “蛋白質核酸酵素, 別冊,” 共立出版, 1968, p. 80.

著な bathochromic shift を示すことから考えると、フェノール性水酸基を保持していることは明らかである。他方 VII ではこのような変化はみられず morphine-3-phosphate 構造が支持された。また赤外吸収スペクトルでは IV, VII ともに  $2800-2400 \text{ cm}^{-1}$  に、morphine glucuronides,<sup>15)</sup> morphine sulfates,<sup>6)</sup> codeine glucuronide<sup>15)</sup> および nalorphine glucuronides<sup>16)</sup> の場合と同様な幅広い吸収が見られる。これらのことから IV, VII は Fig. 1 に示すように zwitterion 構造を持つことが考えられた。また IV および VII は実験の部記載の条件下アルカリ性 phosphatase により容易に加水分解を受けて遊離の morphine を生じ、このことからも両リン酸エステルの構造が支持された。

### Morphine Phosphate Esters 皮下投与時の鎮痛作用

M-3-P, M-6-P ならびに対照用としての塩酸 morphine をリンゲル液に溶解し、これを dd-系雄マウスにそれぞれ  $7.0 \text{ mg/kg}$  宛皮下注射して、経時的に三者の鎮痛作用を hot plate 法<sup>17)</sup> により測定した (Fig. 2)。

この結果、M-3-P および M-6-P はともに投与後 30 分から 60 分で鎮痛作用が最大になり、3 時間後にはその作用が消失することが明らかとなった。また両 phosphates の作用の持続時間およびピークタイムは、塩酸 morphine のそれと非常によく類似していた。つぎに両 phosphates の投与後 45 分 (ピークタイム) における鎮痛作用を hot plate 法<sup>17)</sup> ならびに Haffner 法<sup>18)</sup> により測定し、それぞれの  $\text{ED}_{50}$  を Litchfield-Wilcoxon 法<sup>19)</sup> により算出した (Table I)。

Table I から明らかなように、M-3-P および M-6-P の  $\text{ED}_{50}$  はともに morphine 自身のそれと同程度の値を示している。すなわち、皮下投与では M-6-P のみならず M-3-P も morphine と同程度の鎮痛作用を有していることが明らかになった。

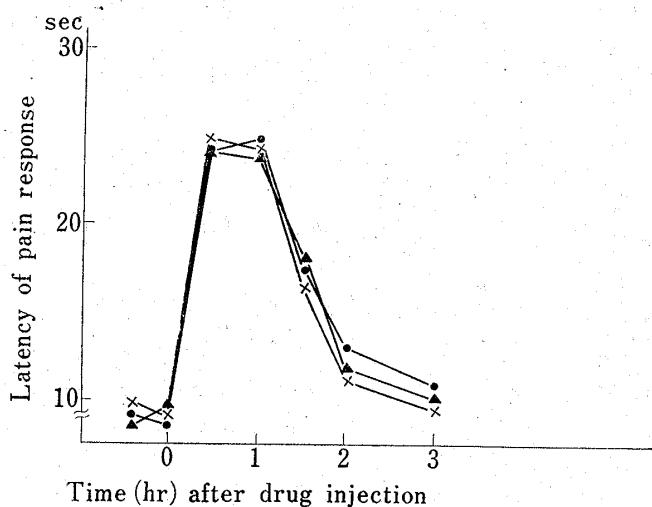


Fig. 2. Analgesic Effect of Morphine Phosphate Esters and Morphine Hydrochloride in Mice

The drugs were injected subcutaneously in a dose of  $7.0 \text{ mg/kg}$  and analgesic effect was determined by hot plate method.

—x—: Morphine hydrochloride  
—▲—: Morphine-3-phosphate  
—●—: Morphine-6-phosphate

TABLE I. Analgesic Effect ( $\text{ED}_{50}$ ) of Morphine Phosphate Esters and Morphine Hydrochloride upon Subcutaneous Injection in Mice

Drug	$\text{ED}_{50}$ (mg/kg)	
	Hot plate	Haffner
Morphine hydrochloride	6.0 (3.9-9.0)	6.6 (4.0-9.8)
Morphine-3-phosphate	5.8 (3.8-8.9)	5.8 (3.9-9.1)
Morphine-6-phosphate	5.8 (3.6-9.0)	6.0 (3.9-9.1)

Values in parentheses indicate 95% fiducial limits.

- 15) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 483; *idem, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 2114 (1968); *idem, ibid.*, **18**, 209 (1970).
- 16) H. Yoshimura, M. Mori, K. Oguri, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **18**, 2548 (1970).
- 17) G. Woolfe, A.D. Macdonald, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **80**, 300 (1944).
- 18) F. Haffner, *Dtsch. Med. Wschr.*, **55**, 731 (1929).
- 19) J.T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 99 (1949).

TABLE II. Analgesic Effect ( $ED_{50}$ ) of Morphine Phosphate Esters and Morphine Hydrochloride upon Intracerebral Injection in Mice

Drug	$ED_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{body}$ )
Morphine hydrochloride	0.75(0.49—1.25)
Morphine-3-phosphate	0.80(0.50—1.30)
Morphine-6-phosphate	0.79(0.49—1.28)

Values in parentheses indicate 95% fiducial limits.

#### Morphine Phosphate Esters の脳内注入時の鎮痛作用

M-3-P, M-6-P ならびに塩酸 morphine をリンゲル液に溶解し 1.0  $\mu\text{g}/\text{body}$  の投与量でそれぞれマウスの脳内に注入し, Haffner 法<sup>18)</sup>により鎮痛作用を測定した結果, いずれも注入後数分で効果が現われ, その作用が最大になる時間は注入後 15 分であった。なお, リンゲル液だけの脳内注入では鎮痛作用はまったく認められなかつた。そこでこれらの注射 15 分後におけるそれぞれの  $ED_{50}$  を Litchfield-Wilcoxon 法<sup>19)</sup>により算出した (Table II)。

その結果, M-3-P および M-6-P は, 脳内注入時においても, 皮下投与の場合と同様に morphine 自身と同程度の鎮痛作用を現わすことが明らかになった。

#### Morphine Phosphate Esters および Morphine 抱合型化合物けいれん発作

前述したように筆者らはすでに morphine sulfates の皮下投与時の鎮痛作用について報告したが, 最近さらに同抱合体の脳内注入時の鎮痛活性を測定した。<sup>20)</sup> この実験において morphine-3-sulfate (K 塩) をマウス脳内に注入した際, 鎮痛領域よりわずかに高い用量でけいれんが発現することを明らかにした。今回の morphine phosphates についても同様にけいれん発作が見られるか否かを検討することは薬理学的に興味あることと思われる。ところで塩酸 morphine は鎮痛量の 100—200 倍量を投与する時, けいれんを発現することが知られている。<sup>21)</sup>したがって今回は, morphine phosphate esters, morphine ethereal sulfates および morphine glucuronides の脳内注入によるけいれん発現性について, 予備的に比較を行なう目的で, これら薬物の脳内注入時の 50% 鎇痛量の約 100 倍量をマウス脳内に注入し, その量におけるけいれんの有無について検討した。この結果を Table III に示す。

Table III より明らかなように, morphine phosphate esters および morphine ethereal sulfates を 50% 鎇痛量の 100 倍量だけ注入すると, 注入数秒後に, 疾走発作, 間代性けいれん, 続いて強直性伸展けいれんを起こし, 全例とも注入後 1 分以内に死亡した。また morphine glucuronides は, この注入量ではいずれの場合にもけいれんを発現しなかった。一方塩酸 morphine では 30% がけいれんを起こし, 投与後 5 分以内で死亡した。なお, 対照としてリンゲル液のみを脳内注入しても, けいれんの発現や死亡例はみられなかった。以上の結果よ

TABLE III. Convulsive Effect of Morphine Hydrochloride and its Conjugates upon Intracerebral Injection in Mice

Compound	Dose ( $\mu\text{g}/\text{body}$ )	% of death with convulsion
Morphine hydrochloride	100	30
Morphine-3-sulfate(K-salt)	100	100
Morphine-6-sulfate	2	100
Morphine-3-phosphate	100	100
Morphine-6-phosphate	100	100
Morphine-3-glucuronide	100	0
Morphine-6-glucuronide	2	0

20) 未発表データ。

21) E.F. Domino, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 2, 215 (1962).

り、morphine phosphate esters および morphine sulfates は脳内注入において、きわめて短時間に morphine 自身よりも高率にけいれんが発現することがわかった。このことは、morphine phosphate esters のけいれん発作が抱合体そのものによる作用であることを示唆している。

### 考 察

著者らは先に morphine の glucuronide や ethereal sulfate のような極性化合物が強い鎮痛作用を有することを報告したが、今回引き続き morphine の 2 つのリン酸エステルすなわち morphine 3- および 6-phosphate を化学的に合成し、その鎮痛活性について検討した。その結果、両リン酸エステルとともに皮下および脳内投与のいずれにおいても、morphine 自身と同程度の鎮痛作用を有することを明らかにした。これらのアルカリ性 phosphatase による比較的容易な加水分解、およびこの酵素の広範な体内分布を考えると、両リン酸エステルによる鎮痛作用は抱合体そのものにより発現したと考えるよりも、むしろ酵素的加水分解により遊離した morphine によるのではないかと推察される。しかしながら、両抱合体ともにこれを皮下および脳内に投与した場合、塩酸 morphine の場合と同じ時間に鎮痛活性のピークタイムが現われること、ならびに脳内注入時においては投与後直ちに、しかも morphine 自身より高率にけいれんが発現することから、これらの作用は主として抱合体そのものによる作用ではなかろうかと推測された。なぜならこれらの作用が抱合体の水解により遊離した morphine によるものであれば、抱合体による鎮痛作用のピークタイムは morphine のそれより多少なりとも遅れるものと推察されまたけいれん発作においても、発作の発現率は同一で、その発現時間は抱合体注入時の方が遅くなるはずだからである。

著者らがこれまでに合成した morphine 抱合体のうち、強い鎮痛作用がみられたのはいずれもその 6 位抱合体 (M-6-G, M-6-S) で、3 位抱合体 (M-3-G, M-3-S) にはこのような作用は認められなかった。<sup>5,6)</sup> このことから考えると、リン酸抱合体においてのみ 3 位抱合体に活性があるとする上記推論には幾分の不安も残る。また M-3-P, M-6-P 投与による鎮痛作用が morphine のそれとあまりにも類似していることも不思議である。以上の諸点を考慮する時、今回認められた両リン酸抱合体の鎮痛作用が、抱合体そのものによるのか、または遊離した morphine によるのかについては今後さらに検討されるべきであろう。