

## 5 ケタミンには鎮痛効果があるのか？

### — NMDA 受容体 GluR $\epsilon$ 1 サブユニット欠損マウスを用いて—

Andrey Petrenko · 山倉 智宏

Ahmed Askalany · 馬場 洋

崎村 建司\*

新潟大学医歯学総合研究科麻酔科学分野

新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野\*

ケタミンは臨床濃度で NMDA 受容体阻害作用を有する静脈麻酔薬である。また他の麻酔薬と異なり subanesthetic 投与量でも強い鎮痛作用があることが知られている。ケタミンはヒトの慢性疼痛及び動物の痛みモデルにおける痛覚過敏に対する鎮痛効果をもたらす一方、正常の疼痛閾値に及ぼすケタミンの影響に関する明確なデータはまだ欠けている。本研究では正常の C57BL/6 (WT) と NMDA 受容体  $\epsilon$  1 サブユニット欠損マウス (E1KO) にケタミンの腹腔内投与をした後、熱 (radiant heat)、機械的 (tail clamp)、電気刺激 (footshock test) を与えることにより、phasic pain に対する影響を調べた。次にホルマリンテストを用い、tonic pain に対するケタミンの影響を調べた。Phasic pain の実験では両群ともケタミン投与により、熱刺、機械的刺激に対する疼痛行動には変化が見られなかった。ケタミンにより、電気刺激に対する vocalization 反応には影響がなかったが、jumping 反応の閾値は上がった。しかしこれにはケタミンによる運動失調が関与している可能性が考えられる。ホルマリンテストでは E1KO マウスは WT マウスと同様な疼痛行動パターンを示した。ケタミン投与により、WT マウスの疼痛関連行動は減少されたが、E1KO マウスはケタミン鎮痛効果に対して抵抗を示した。以上より、ケタミンはマウスの phasic pain に対して有意な鎮痛作用を示さないことが示唆された。Tonic pain に対するケタミン投与の結果からケタミン鎮痛作用における  $\epsilon$  1 サブユニットの関与が示唆されたが、ホルマリンによる E1KO マウスの疼痛関連行動が WT と変わらなかったことからその解釈は困難である。

## 6 N<sub>2</sub>O の脊髄後角における作用

若井 綾子・河野 達郎・岡本 学

馬場 洋

新潟大学医歯学総合研究科麻酔科学分野

N<sub>2</sub>O は長年臨床で使用されてきたがその作用機序は未だ解明されていない。近年 N<sub>2</sub>O がノルアドレナリン (NA) 下行性抑制系を賦活化することが示唆された。そこで Wister 系雄性成熟ラット脊髄後角 II 層より in vivo patch clamp 記録を行い笑気的作用機序を検討した。その結果 50 ~ 66 % N<sub>2</sub>O 吸入で後根刺激誘発興奮性シナプス後電流は有為に抑制された。NA は GABA 放出を増強し、細胞を過分極させることが知られているが、N<sub>2</sub>O で自発性抑制性シナプス後電流は変化せず外向き電流も生じなかった。また N<sub>2</sub>O は単シナプス性誘発 NMDA current を抑制した。N<sub>2</sub>O は脊髄後角細胞の刺激応答を抑制するが、その機序の一つとして NA 下行性抑制系の賦活化より NMDA current の抑制が示唆された。

## 7 イソフルレンとノルアドレナリンの脊髄後角における作用

Stefan Georgiev · 若井 綾子

河野 達郎・山倉 智宏・馬場 洋

新潟大学医歯学総合研究科麻酔科学分野

亜酸化窒素と揮発性吸入麻酔薬の同時使用が広がっている。N<sub>2</sub>O の鎮痛作用は脊髄での NE 放出に依存する。本研究ではイソフルレンとノルアドレナリンの脊髄後角における抑制伝達に対する影響を調べた。ホールセルパッチクランプ法を用いて、抑制性シナプス後電流を記録した。記録された 40 神経細胞に ISO・NE・ISO + NE を投与した。イソフルレンは振幅と頻度を変えず、half decay time (T1/2) を有意に延長し、Area under the curve は ISO 単独で増加した。ノルアドレナリンを投与し、IPSC の振幅と頻度が増加され、Area under the curve も増加した。NE + ISO を灌流した場合は全てのパラメーターがさらに有意に増加した。振幅は 138 %, 頻度は 698 %, T1/2 は 178 %, area は 759 % で増強された。