

## 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 Wistar 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。

本研究において ISO と NE 単独投与の影響は従来の報告と同様の結果を得た。ISO と NE を同時投与すると全てのパラメーターが付加的に増強された。これは臨床でよく観察されている ISO と亜酸化窒素の相乗効果の1つの表れである可能性がある。

## 8 アグマチンのヘテロメリック NMDA 受容体に対する作用

Ahmed Askalany · 山倉 智宏

Andrey Petrenko · 崎村 建司\*

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
麻酔科学分野

新潟大学脳研究所細胞神経生物学  
分野\*

**Background:** Agmatine, an endogenous polyamine, reportedly inhibits native NMDA receptor channels. Native NMDA receptors are composed of  $\zeta$  1, and  $\epsilon$  ( $\epsilon$  1, 2, 3 and 4) subunits. The  $\epsilon$  subunits have a modulatory role and determine the pharmacological properties of the NMDA receptors.

**Methods:** We examined the effects of agmatine on four kinds of  $\epsilon/\zeta$  NMDA receptor channels expressed in *Xenopus laevis* oocytes, using the two-electrode voltage clamp method.

**Results:** Agmatine inhibited the four  $\epsilon/\zeta$  channels with similar sensitivity (an  $IC_{50}$  value of about  $300 \mu M$  at  $-70 mV$ ). This inhibition was more pronounced at hyperpolarized membrane potentials (voltage-dependent inhibition).

**Conclusion:** Agmatine inhibited the  $\epsilon/\zeta$  NMDA receptor channels in a voltage-dependent manner. Sensitivity to agmatine was only slightly variable among different  $\epsilon$  subunits. Because  $IC_{50}$  value of agmatine to block NMDA receptor channels was much higher than the brain concentrations of agmatine after systemic injection, the relevance of involvement of the NMDA receptor channels in pharmacological actions of exogenous

agmatine might be questionable.

## 9 ラット脊髄後角における $\sigma$ (シグマ) 受容体作動薬の作用

生駒 美穂・河野 達郎・山倉 智宏

馬場 洋

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
麻酔科学分野

$\sigma$  受容体は学習記憶, 精神疾患, 疼痛制御などに関与するといわれている。そこで疼痛に対する作用を調べるために電気生理学的手法を用いて実験を行った。

**【方法】** ラットを用いて腰髄より脊髄スライス標本を作製し, ホールセルパッチクランプ法にて, 脊髄後角第II層より NMDA を灌流投与したときの NMDA 電流を記録した。 $\sigma$  受容体選択的アゴニストの (+)-pentazocine の濃度を変化させたとき, NMDA 電流がどのように変化するか調べた。

**【結果】** 高濃度の (+)-pentazocine は NMDA 電流を抑制し, 低濃度の (+)-pentazocine は NMDA 電流を増強した。

**【考察】** 高濃度では NMDA 受容体に直接結合してイオンチャネルを遮断し, 低濃度では  $\sigma$  受容体を介して NMDA 受容体を修飾する可能性がある。脊髄においても  $\sigma$  受容体が作用することが示され, 痛みに関しても何からの影響をあたえていることが示唆された。

## 10 硬膜外 PCA による婦人科術後疼痛管理—ディブティックポンプを用いて—

種岡 美紀・矢島 隆二・菖蒲川紀久子

渡辺由紀子・今井 英一・北原 泰

傳田 定平

新潟市民病院麻酔科

婦人科開腹手術を対象として, ディブティックポンプと DIB-PCA システムを使用し, 硬膜外 PCA による術後疼痛管理を比較した。2群間でボーラス投与回数, VAS, 最初に PCA ボタンを押すまでの時間, 副作用に有意差は認められなかった。