

	わか い あや こ
氏 名	若 井 綾 子
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第36号
学 位 授 与 の 日 付	平成17年 3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Action of Isoflurane on the Substantia Gelatinosa Neurons of the Adult Rat Spinal Cord (成熟ラット脊髄後角膠様質細胞におけるイソフルレ ンの作用)
論文審査委員	主査 教授 遠 藤 裕 副査 教授 馬 場 洋 副査 教授 西 澤 正 豊

博士論文の要旨

【目的】イソフルレン(Iso)などの吸入麻酔薬には、鎮静、鎮痛、不動化、有害反射の抑制作用があり、その作用点として複数の部位が想定されているが、その作用機序は未だ解明されていない。近年、吸入麻酔薬の minimum alveolar concentration(MAC:皮膚切開を加えたときに50%の人が体動を示さない肺泡濃度)は脊髄で規定されていることが明らかにされた。そこでIsoの脊髄後角での鎮痛作用の有無及びその作用機序について検討した。

【方法】週齢6~9週のWistar系雄性成熟ラットの後根付き脊髄スライス標本を作製し、混合ガスで酸素化し36度前後に暖めたクレブス液で灌流した。脊髄後角第II層(膠様質)細胞よりホールセルパッチクランプ法を用いて、膜電位を-70mV固定下に興奮性シナプス後電流(EPSC)を、0mV固定下に抑制性シナプス後電流(IPSC)を記録し、Isoの影響を調べた。また電流固定下に活動電位発生に対するIsoの影響も検討した。Isoは気化器を用いてクレブス液をバブリングして灌流投与し、灌流液中のIso濃度はガスクロマトグラフィーにて0.37mM(約ラット1MAC)であることを確認した。後根刺激はガラス吸引電極を用いて侵害刺激強度(Aδ/C fiberが刺激される強度)で行い、それぞれ決められた高頻度刺激をしても一定の潜時でシナプス後電流が観察されるものを単シナプス性、欠落するものを多シナプス性として分類した。

【結果】①1MACのIsoは後根刺激で誘発される多シナプス性EPSCを有意に抑制した。②Isoは後根誘発単シナプス性EPSC及びテトロドトキシン存在下に記録されるminiature EPSC、NMDAの灌流投与で誘発される電流には影響しなかった。つまりIsoはシナプス前の神経終末からのglutamateの放出にもシナプス後のnon NMDA/NMDA receptorの活性化にも影響しないということが分かった。③GABA抑制系に対する作用を検討した結果、Isoは刺激時に誘発される単シナプス性GABA作動性IPSC及びminiature GABA作動性IPSCの持続時間を延長し、ムシモール(GABA_A receptor agonist)誘発電流を増強した。さらにbicuculline (GABA_A receptor antagonist)存在下で

は Iso の後根刺激で誘発される多シナプス性 EPSC に対する抑制作用は消失した。④Iso 投与によって細胞の活動電位発生頻度及び閾値は影響されなかった。

【考察】結果①で Iso は後根刺激で誘発される多シナプス性 EPSC を抑制したが、これは Iso の脊髄での鎮痛作用の現われである可能性がある。②④に反して他の実験系では Iso の glutamatergic transmission や K^+ , Ca^{++} などのイオンチャネルに対する作用が報告されているが、それは種差や成熟度の違いによるレセプターの違いなどによるものと考えられる。本研究では Iso は GABA 作動性 IPSC の持続時間を延長することを確認したが、他の組織や細胞で言われているような振幅の減少は認めなかった。より高濃度の Iso を用いれば明らかになったかもしれない。Bicuculline によって①の作用が抑制されたことから、Iso は主に抑制系の大部分を担っている $GABA_A$ レセプターに作用し、GABA 抑制系を増強することによって脊髄後角の興奮性を抑制していると考えられた。

【結語】Iso は後根刺激で誘発される多シナプス性 EPSC を抑制した。Iso は主に $GABA_A$ レセプターに作用し、GABA 抑制系を増強することによって脊髄後角の興奮性を抑制した。これは Iso の脊髄後角での鎮痛作用機序である可能性がある。

審査結果の要旨

近年、吸入麻酔薬の最小肺胞濃度(MAC)は脊髄で規定されているとの報告があり、その重要な作用部位として脊髄が注目されている。1MAC とは 50% の対象が痛み刺激に対して体動を示さない時の肺胞濃度であり、鎮痛と不動化の要素と関与している。

本研究では吸入麻酔薬、イソフルレン(Iso)の脊髄後角での鎮痛作用とその作用機序を成熟ラット脊髄スライス標本における膠様質細胞のホールセルパッチクランプ記録を行い検討した。

1MAC の Iso は後根刺激で誘発される多シナプス性興奮性シナプス後電流(EPSC)を抑制、脊髄での鎮痛作用を示唆した。Iso はシナプス前神経終末からのグルタミン酸の放出、シナプス後の non NMDA/NMDA 受容体の活性化、さらに膠様質細胞の活動電位の発火頻度と閾値には影響しなかった。Iso の多シナプス性 EPSC の抑制は bicuculline で拮抗されたことなどから、Iso は主として $GABA_A$ 受容体に作用し、GABA 抑制系を増強することによって脊髄後角の興奮性を抑制することが明らかになった。

以上、本研究は、Iso の脊髄における鎮痛作用とその機序を初めて明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。