

(44)

氏名(生年月日)	池田みさ子
本籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	乙第970号
学位授与の日付	昭和63年11月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	シナプスでの麻酔薬と拮抗薬の作用機序に関する研究 —ラット海馬の反回性抑制に対するベンゾジアゼピンとその拮抗薬 (Ro15-1788)の効果—
論文審査委員	(主査) 教授 藤田 昌雄 (副査) 教授 小山 生子, 教授 武石 詢

論文内容の要旨

目的

本研究は、麻酔導入薬としても使用されているベンゾジアゼピンと、その拮抗薬である Ro15-1788 の海馬歯状回電気活動に対する作用を、電気生理学的に検討し、とくに GABA 性反回性シナプス抑制に対する両薬剤の作用の関係から、麻酔薬の作用機序を解明することを目的としている。

方法

実験には Wistar 系雄性ラット 16 匹を用い、ペントバルビタール麻酔下で慢性電極植え込み術を行った。海馬貫通線維束には直径 100μ の刺激用電極を、海馬歯状回門部に直径 50μ の記録用電極を刺入した。3 週間後、無麻酔・無拘束状態で動物を観察しながら、二連パルス刺激で得られた電場電位の population excitatory postsynaptic potential (EPSP) と population spike を分析し、両薬剤の興奮性シナプス伝達効率、顆粒細胞の興奮性および反回性シナプス抑制に与える効果を測定した。

結果

(1) 歯状回興奮性シナプス伝達効率および歯状回顆粒細胞の興奮性に対して、ジアゼパム (2mg/kg) および Ro15-1788 (4mg/kg) は有意な作用を示さなかった。しかし、ジアゼパム大量 (6mg/kg) では、興奮性シナプス伝達効率および顆粒細胞の興奮性は共に低下した。

(2) ジアゼパム (2~6mg/kg) は GABA 性反回性シ

ナプス抑制を著しく増強した。Ro15-1788 (4mg/kg) は、反回性シナプス抑制に対し有意な作用を示さないか、ジアゼパムと同様に抑制の増強作用を示した。

(3) Ro15-1788 (4mg/kg) は、ジアゼパム (2mg/kg) により出現した反回性シナプス抑制の増強作用を、90 分以上にわたり減弱した。

(4) 行動では、ジアゼパム投与によりラットは鎮静・静穏化し、Ro15-1788 投与により活動性を取り戻した。

考察および結語

ジアゼパムは、GABA による抑制性過分極電位を増強することにより鎮静・抗不安などの作用を示すと考えられている。一方ジアゼパムの拮抗薬とされる Ro15-1788 の作用機序に関しては、明確な解析がなされていない。本実験で、ジアゼパムは興奮性シナプス伝達および細胞の興奮性に影響を与えない時点で、GABA 性反回抑制を増強することが証明された。この結果は、中枢における麻酔機序の一つと考えられている GABA 性反回抑制の増強という説を支持するものである。また、Ro15-1788 は弱いながらもジアゼパムと同様に反回性シナプス抑制を増強し、また、ジアゼパムによる反回性シナプス抑制の増強を減弱する事実から、ベンゾジアゼピン・リセプターに対して partial agonist-antagonist の作用を持つことが示唆された。

論 文 審 査 の 要 旨

麻酔のメカニズムは、今日なお不明なところが多い。本研究は、GABA 性反回性シナプス抑制に注目し、電気生理学的アプローチで、シナプスでの麻酔薬の作用機序を、その拮抗薬との関連から検討している。とくに無麻酔、無拘束動物の行動変化と、中枢神経シナプスでの電気活動変化の対比から、麻酔機序を追求したもので、学術上価値ある研究と認める。

主論文公表誌

シナプスでの麻酔薬と拮抗薬の作用機序に関する研究—ラット海馬の反回性抑制に対するベンゾジアゼピンとその拮抗薬 (Ro15-1788) の効果—
基礎と臨床 第22巻 第11号
3471~3480頁 (昭和63年 8月20日発行)

副論文公表誌

- 1) 4回の全身麻酔時に発熱と頻脈をきたした唇顎口蓋裂の1症例
麻酔と蘇生 15 (3) 183~186 (1979)
- 2) Inhalation burn の2症例
臨床麻酔 4 (3) 307~310 (1980)
- 3) 硬膜外 morphine 投与で筋硬直をみた1症例
臨床麻酔 4 (10) 1229~1231 (1980)
- 4) 換気条件による麻酔薬の脳波の変化
東女医大誌 52 (4) 732~736 (1982)
- 5) 虚血性心疾患患者の麻酔の術前評価と術中・術

後の循環状態の悪化度との関係

臨床麻酔 6 (10) 1261~1268 (1982)

- 6) ニトログリセリンの脳波と脳血流について
東女医大誌 53 (5) 502~507 (1983)
- 7) 術後疼痛に対するヴェノピリンの鎮痛効果について—ペンタゾシンもしくはハイドロキシジンとの併用投与に関して—
Med Postgrad 22 (3) 148~155 (1984)
- 8) 麻酔直前に左脚ブロックの出現をみた症例の麻酔経験
臨床麻酔 11 (7) 904~914 (1987)
- 9) 虚血性心疾患患者の非心臓手術に際しての危険因子に関する検討
循環制御 9 (2) 201~207 (1988)
- 10) WPW 症候群の high risk group 患者の麻酔経験
日臨麻誌 8 (4) 354~359 (1988)