

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 歯学 ）	氏名	小川 雄也
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 ラット脊髄後角神経からのサブスタンスP遊離に及ぼす静脈麻酔薬の影響 — 脊髄後根神経節(DRG)培養細胞及び脊髄後角組織(chopped tissue)を用いた研究—			
論文審査担当者			
主査	教授	杉田 誠	印
審査委員	教授	津賀 一弘	
審査委員	教授	森岡 徳光	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>全身麻酔薬が脳や脊髄に可逆的に作用することにより起こる麻酔状態は，健忘，鎮静，意識消失，鎮痛，侵害刺激による体動の抑制（不動化），自律神経反射の抑制などの要素からなる．各麻酔構成要素がどのような作用機序を介して生じているのかは今のところよくわかっていないが，全身麻酔作用は，GABA(γ-aminobutyric acid)神経やグリシン神経などの抑制性神経を促進するか，グルタミン酸神経などの興奮性神経を抑制するか，あるいはその両方により生じると考えられている．</p> <p>当研究室では，GABA分解酵素阻害薬である gabaculine の投与により GABA 神経を選択的に促進したり，グルタミン酸受容体サブタイプの一つ NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体の選択的拮抗薬である MK-801 とドパミン受容体拮抗薬の haloperidol を併用し興奮性神経を抑制したりすると，意識（正向反射）消失は生じるが不動化は起きないことをすでに明らかにしている．</p> <p>一方，侵害刺激の情報伝達にサブスタンス P が重要な役割を果たしており，侵害刺激による一次知覚神経からのサブスタンス P の遊離はオピオイド受容体作動薬 morphine により抑制される．このことは，全身麻酔薬による鎮痛・不動化作用にサブスタンス P の遊離調節が重要な役割を果たしている可能性を示唆している．そこで，本研究では，静脈麻酔薬が脊髄後角神経からのサブスタンス P 遊離にどのような影響を及ぼすか脊髄後根神経節（DRG）培養細胞と脊髄後角組織(chopped tissue)を用いて検討し，全身麻酔における鎮痛・不動化作用とサブスタンス P 遊離の関係を解明することを目的とした．</p>			
【材料と方法】			
<p>行動薬理学実験では，実験動物として ddY 系成熟雄性マウスを用い，全ての薬物は全身投与した．全身麻酔作用の評価では，Haffner 法による痛みの消失（鎮痛作用）の 50%有効量(ED₅₀)と侵害刺激による体動の消失（不動化作用）の ED₅₀を算定した．</p> <p>DRG 初代培養細胞を用いた実験では，Wistar 系成熟ラットから DRG 細胞を取り出し初代培養を一週間行った後，capsaicin 刺激もしくは高濃度 K⁺刺激による DRG 細胞からのサブスタンス P 遊離に及ぼす静脈麻酔薬と morphine の影響を検討した．DRG 培養細胞から遊離したサブスタンス P 量はラジオイムノアッセイ法で測定した．DRG 細胞は侵害受容器側と神経終末側の両軸索を持つが，他の神経とのシナプスは有していない．</p> <p>脊髄後角組織を用いた実験では，Wistar 系成熟ラットから L4-L5 相当部の脊髄を取り出した後に細かく刻み，この組織を用いて DRG 初代培養細胞と同様の実験を行った．DRG 細胞とは異なり，この組織には他の神経との多数のシナプスがあると考えられる．</p>			

【結果と考察】

1. Gabaculine あるいは MK-801 と haloperidol の併用による正向反射消失下のマウスにおける不動化に必要な morphine の ED₅₀ は, morphine による鎮痛の ED₅₀ より大きかった.
2. DRG 培養細胞を用いた実験では, capsaicin 刺激あるいは高濃度 K⁺刺激によりサブスタンス P 遊離量は有意に増加したが, これらの刺激で誘発されたサブスタンス P 遊離に対し静脈麻酔薬である GABA_A 受容体に作用する propofol, NMDA 受容体拮抗薬 ketamine および morphine は影響を及ぼさなかった.
3. 脊髄後角組織に対する capsaicin 刺激あるいは高濃度 K⁺刺激によりサブスタンス P 遊離量は有意に増加したが, この増加作用は morphine により有意に抑制された. Propofol によりサブスタンス P 遊離量は濃度依存性に増加し, この propofol によって促進されたサブスタンス P 遊離は morphine によって濃度依存性に抑制された. 一方, ketamine はサブスタンス P 遊離に影響しなかった.

侵害刺激受容後, 視床下部から痛みを制御するよう下部神経へ指令が送られるが, この下行性疼痛抑制系においてオピオイド (エンケファリン) 神経は一次知覚神経と脊髄後角でシナプスを形成し, 痛みの伝導路である一次知覚神経からの入力をシナプス前抑制することで侵害刺激によるサブスタンス P 遊離を制御している. Morphine はこの部位に作用してサブスタンス P 遊離を抑制することにより鎮痛作用を生じると考えられている. 本研究により, GABA 神経の促進や NMDA とドパミン両受容体の遮断による正向反射消失下では, 鎮痛に比べ不動化に必要な morphine の用量が増加することが明らかになった. このことは, これらの処置が下行性疼痛抑制系を抑制している可能性を示唆している.

しかし, morphine は DRG 細胞からのサブスタンス P 遊離に影響しなかった. これは DRG 培養細胞が脊髄後角組織と異なり脊髄側の神経終末部位にオピオイド受容体の発現がないことを示唆している. 本研究で propofol が脊髄後角組織からのサブスタンス P 遊離を促進し, この促進作用は morphine により抑制されることが明らかになった. Propofol は GABA 神経を促進すると考えられていることから少なくとも部分的にはこの部位で下行性疼痛抑制系を抑制することが示された.

よって, 審査委員会委員全員は, 本論文が全身麻酔に使用される薬物によって一次知覚神経からのサブスタンス P 遊離が影響を受けることを明らかにしており, 著者に博士 (歯学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた.