

論 文 内 容 要 旨

各種 GABA 神経作用薬による行動薬理作用と 脳波・筋電位変化の比較検討

主指導教員：入船 正浩 教授

(統合健康科学部門 歯科麻酔科)

副指導教員：兼松 隆 教授

(基礎生命科学部門 細胞分子薬理学)

副指導教員：杉山 勝 教授

(統合健康科学部門 公衆口腔保健学)

好中 大雅

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

論文内容要旨

論文題目

各種 GABA 神経作用薬による行動薬理作用と脳波・筋電位変化の比較検討

学位申請者 好中 大雅

【緒言】

全身麻酔薬により引き起こされる麻酔状態は、鎮静、意識消失、鎮痛、筋弛緩、侵害刺激による体動の抑制（不動化）などの要素からなる。しかし、これらの各麻酔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。全身麻酔薬は臨床濃度において γ -アミノ酪酸（GABA）の GABA_A 受容体への結合感受性を高めて抑制性神経伝達を促進し、神経系活動を抑制するといわれている。しかし、どの麻酔要素の発現が GABA_A 受容体を介して生じているのかは、未だ推測の域を出ない。

本研究室では、主に GABA_A 受容体に作用すると考えられている静脈麻酔薬である propofol の投与により正向反射の消失と不動化を生じること、GABA 分解酵素阻害薬である gabaculine の投与により正向反射は消失するが、不動化は生じないことをすでに明らかにした。しかし、これまで検討してきた正向反射の消失や不動化は筋弛緩作用のみでも起こる可能性があるため、意識消失や不動化の指標とするには不正確である。それに比べ、脳波・筋電位測定は、少なくとも覚醒と睡眠を客観的に区別できる。脳波は、覚醒時に低振幅速波（ α 波：8~13Hz や β 波：13Hz~）がみられ、睡眠時では高振幅徐波（ θ 波：4~8Hz や δ 波：~4Hz）がみられる。筋電位では、筋活動により高振幅の筋電位変化を認める。これら脳波・筋電位解析を行うことで、より正確な行動薬理作用の評価が可能になると考えられる。そこで、本研究では、GABA 神経に異なる作用部位をもつ薬物によって引き起こされる正向反射消失時や不動化時における脳波や筋電位の変化に薬物による違いがあるのか比較検討した。

【材料と方法】

実験 1. 行動薬理学実験：実験動物として、ddY 系成熟雄性マウスを用いた。薬物として、propofol、gaboxadol（選択的 GABA_A 受容体作動薬）、gabaculine を使用し、すべての薬物は腹腔内に投与した。正向反射の消失は、薬剤投与後マウスをビーカーに入れた後約 45 度傾けてマウスの背を下に向けさせ、3 度とも 10 秒以内に正位に戻らなかった場合を正向反射の消失とした。不動化実験は、正向反射消失マウスに侵害刺激として tail-clamp を各薬物における正向反射消失作用がピークとなる時間に 30 秒間加え、合目的な体動がみられない場合を不動化とした。

実験 2. 脳波・筋電位測定実験：使用動物、薬剤、投与方法は実験 1 と同様である。実験 1 の結果から得られた、propofol、gaboxadol の正向反射消失実験における用量反応

曲線により算出した ED₉₅ と、gabaculine の正向反射の消失を確実に引き起こす用量を投与し、脳波・筋電位測定を行った。解析には、Sleep Sign® (キッセイコムテック) を用いた。Propofol と gaboxadol は投与前 30 分間における覚醒時の FFT (Fast Fourier Transform) 解析平均値並びに、筋電位積分値平均と、投与後 10 分間毎における各平均との変化率を比較した。Gabaculine は、投与前 30 分間における覚醒時の FFT 解析平均値並びに、筋電位積分値平均と、投与後 1 時間毎における各平均値との比較を行った。不動化実験では、実験 1 で明らかになった propofol の不動化 ED₅₀ を用い、gabaculine では正向反射消失時の用量を用いた。侵害刺激を与える時間については、解析の特性上 1 分間の刺激とした。解析は、刺激前後 1 分間の FFT 解析の平均値並びに筋電位の積分値平均を比較した。

【結果と考察】

1. Propofol と gaboxadol は用量依存性に正向反射の消失と不動化を引き起こした。
2. Gabaculine は、以前の実験結果と同様、用量依存性に正向反射の消失を生じたが、高用量でも不動化は起こさなかった。
3. 脳波・筋電位解析において、propofol は投与後から覚醒時脳波から睡眠時様高振幅徐波へ変化がみられた。投与直後では、高用量投与時にみられる群発抑制 (burst suppression) がみられ、その後高振幅徐波となり、覚醒時脳波まで続いた。
4. Propofol の正向反射の消失時間と脳波・筋電位解析による睡眠時間に差はなかった。
5. Gaboxadol では、投与直後一過性に δ 波の増加を認めたが、その後群発抑制が長時間続き、高振幅徐波になった後覚醒した。
6. Gaboxadol による正向反射消失時間と脳波・筋電位解析による睡眠時間の比較では有意な差がみられた。
7. Gabaculine では投与 4 時間後にすべての周波数帯で FFT 解析値の低下を認めた。
8. Propofol の不動化 ED₅₀ 量投与において不動化を認めたマウスでは、侵害刺激前後の比較で、すべての脳波周波数帯において平均 FFT 解析値の低下がみられた。
9. Gabaculine は、正向反射消失時において、侵害刺激後にすべての脳波周波数帯に平均 FFT 解析値の増大と平均筋電位積分値の増大がみられた。

今回の実験から、propofol においては正向反射消失時間と脳波・筋電位解析による睡眠時間はほぼ一致するが、gaboxadol では異なることがわかった。正向反射消失下での侵害刺激時においては、すべての周波数帯に変化がみられた。以上より、行動薬理で意識消失の指標として用いられている正向反射の消失は、必ずしも脳波・筋電位変化を反映するものではなかった。一方、不動化では、不動化の有無を脳波・筋電位の変化で確認できることが示唆された。