

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)	氏名	好中 大雅
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
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			
論文審査担当者			
主 査	教授 杉田 誠	印	
審査委員	教授 仲田 義啓		
審査委員	教授 津賀 一弘		
〔論文審査の要旨〕			
<p>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、詳細には判明していない。全身麻酔薬は臨床濃度においてγ-アミノ酪酸（GABA）神経の 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、中枢神経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。</p> <p>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。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、覚醒時は低振幅速波であるが、睡眠時では高振幅徐波がみられる。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。</p> <p>【材料と方法】</p> <p>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。薬物は、</p>			

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、薬物投与後マウスをビーカーに入れ、約 45 度傾けてマウスの背を下に向けさせ、正向反射スコアを観察することによって判定した。不動化実験では、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、体動が無い場合を不動化と判定した。

実験 2. 脳波・筋電位測定実験：使用動物、薬物、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から算出した 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, gaboxadol と gabaculine は投与前における覚醒時の FFT (Fast Fourier Transform) 解析平均値並びに筋電位積分平均値と、投与後における各平均値との変化率を比較した。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、gabaculine は 100% 正向反射消失の用量を用いた。侵害刺激を加える時間については、解析の特性上 1 分間とした。解析は、刺激前後の FFT 解析の平均値並びに筋電位の積分平均値を比較した。

【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はほぼ一致した。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に覚醒した。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 と gabaculine の不動化 ED₅₀ 量投与では侵害刺激前後の比較において、刺激後に脳波の活性化がみられた。また、gabaculine では平均筋電位積分値の増大を認めた。

以上の結果から、本論文は、propofol で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一致するが、gaboxadol では異なることを示した。また、正向反射消失下での侵害刺激時においては、脳活性と体動の変化を脳波・筋電位解析で客観的に評価することで不動化が判定できることを明らかにした。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (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。