

# 論文内容要旨

各種神経作動薬による行動薬理作用と

脳波・筋電位変化の関係解析

主指導教員：入船 正浩教授

(医歯薬保健学研究科 歯科麻酔学)

副指導教員：兼松 隆教授

(医歯薬保健学研究科 細胞分子薬理学)

副指導教員：谷本 幸太郎教授

(医歯薬保健学研究科 歯科矯正学)

菊池 友香

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

全身麻酔薬による薬理作用は、健忘、意識消失、鎮痛、骨格筋弛緩、侵害刺激による体動の抑制（不動化）など種々の要素からなるが、各麻酔要素がどのような作用機序により引き起こされているのか今のところ明確ではない。しかし、全身麻酔作用は GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) 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ていると考えられている。当研究室では、これまでに GABA<sub>A</sub> 受容体に作用する静脈麻酔薬の pentobarbital、興奮性アミノ酸受容体サブタイプの一つである NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体チャネルを遮断する静脈麻酔薬の ketamine やグルタミン酸遊離抑制薬の riluzole は用量依存性にマウスの正向反射を消失させることや、選択的 NMDA 受容体チャネル遮断薬の MK-801 が低用量のドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 haloperidol を前投与しておくとう用量依存性に正向反射を消失させることを明らかにしてきた。しかし、これまで当研究室で意識消失の指標として用いてきた正向反射消失は筋弛緩作用でも起こり得るため、正確さに欠ける可能性がある。意識消失の指標としては他に臨床でも用いられている脳波解析があり、覚醒時と薬物投与後の脳波・筋電位変化を比較、解析することで、脳の活動を客観的に捉えることができるといわれている。

そこで、本研究では、pentobarbital、ketamine、riluzole および MK-801 について、同程度の正向反射消失時間を示す用量を投与した場合の正向反射消失時間と脳波・筋電位解析で求めた睡眠時間の関係を調べ、脳波・筋電位解析が意識消失の指標として有効であるか検討した。

実験動物として ddY 系成熟雄性マウスを用い、薬物は全て腹腔内に投与した。正向反射消失実験では、薬物を投与した直後にマウスを一匹ずつビーカーに入れ、2分毎にビーカーの底面を水平面から約 45 度傾けることでマウスの背部を下にさせる操作を 3 回連続して行った。3 回とも 10 秒以内に正位に戻らなかった場合を正向反射消失とみなし、各薬物について種々の用量を投与して評価した。次に、各薬物の正向反射消失が 30 分程度持続する用量を求め、それらを投与した際のマウスの脳波と筋電位を測定、記録した。Sleep Sign (睡眠解析研究用プログラム) を用いて薬物投与後 10 分毎の各周波数帯の脳波の average FFT 値と筋電位積分値を解析し、睡眠時間を求めた。なお、マウスの脳波は、周波数帯によって Delta ( $\delta$ ; 0.65-4Hz)、Theta ( $\theta$ ; 6-10Hz)、Alpha ( $\alpha$ ; 10-12Hz)、Beta ( $\beta$ ; 12-20Hz)、Gamma ( $\gamma$ ; 20-40Hz) に分類し、 $\delta$  波と  $\theta$  波の両 FFT 値が増大し、筋電位積分値が低下している状態を睡眠とみなした。最終的には、観察者がこれらを総合して判断した。

結果を以下に示す。

1. Pentobarbital、ketamine と riluzole の単独、あるいは MK-801 と haloperidol (0.2 mg/kg) 前投与の併用では、それぞれ用量依存性にマウスの正向反射を消失させた。しかし、MK-801 単独では高用量(50 mg/kg)でも正向反射の消失を認めなかった。
2. 正向反射消失が 30 分程度持続する用量は、それぞれ pentobarbital は 40 mg/kg、ketamine は 150 mg/kg、riluzole は 30 mg/kg、haloperidol を前投与した MK-801 は 3 mg/kg であったため、これらの用量を投与した各薬物について投与前後の脳波と筋電位を測定した。また、正向

反射消失は生じなかったが、低用量の pentobarbital (20 mg/kg)と MK-801 (3 mg/kg)単独投与についても脳波・筋電位変化を検討した。

3. 高用量の pentobarbital (40 mg/kg)と ketamine (150 mg/kg)は、脳波上有意な  $\delta$  波と  $\theta$  波の FFT 値の増大と筋電位積分値の低下があり、脳波・筋電位解析による睡眠を認めた。正向反射消失時間との比較では、両静脈麻酔薬とも睡眠時間とほぼ一致した。

4. 一方、低用量の pentobarbital (20 mg/kg)は  $\theta$  波の FFT 値の有意な増大を認めたが、 $\delta$  波の増大と筋電位積分値の低下はなく、脳波上睡眠はみられなかった。

5. また、MK-801 (3 mg/kg)単独では  $\delta$  波の FFT 値の有意な増大のみを認めた。しかし、低用量の haloperidol (0.2 mg/kg)を前投与すると、正向反射は消失し脳波上睡眠を認めた。正向反射消失時間と睡眠時間はほぼ一致したが、筋電位で体動がみられたことから、睡眠とは確定できなかった。Haloperidol 投与後の各周波数帯の FFT 値と筋電位積分値は投与前と違いがなかった。

6. Riluzole は正向反射消失を引き起こし、筋電位積分値を有意に低下させたが、すべての周波数帯で FFT 値が低下しており、脳波上睡眠とは認められなかった。

以上より、作用部位の異なる 2 つの静脈麻酔薬については、ketamine は意識消失時に脳波上大脳皮質が抑制される一方で大脳辺縁系が賦活されバルビツレートによる脳波変化とは異なるといわれているが、今回両薬物は同様の脳波・筋電位変化を示し睡眠時間と正向反射消失時間も一致した。MK-801 も、ドパミン  $D_2$  受容体を遮断しておくこと、これらの静脈麻酔薬と同様の脳波変化を示したが、ドパミン神経刺激による運動亢進作用が強いためか、筋電位積分値は低下しなかった。逆に、riluzole では、体動は完全に抑制されていたが、睡眠を示す脳波は認めなかった。今回の実験から、正向反射消失を認める場合であっても必ずしも脳波・筋電位解析上睡眠を認めないことがあることが示唆された。