

氏名	ひむかししゅうがく 日昔秀岳
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第3097号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	The action of inhaled anesthetics in the nociceptin receptor knockout mice (ノシセプチン受容体欠損マウスにおける吸入麻酔薬の作用)
論文調査委員	(主査) 教授 高橋良輔 教授 大森治紀 教授 乾賢一

### 論 文 内 容 の 要 旨

臨床的に広く用いられている吸入麻酔薬は揮発性麻酔薬（ハロタン、イソフルラン、セボフルラン）とガス麻酔薬（亜酸化窒素）に大別される。揮発性麻酔薬の主な作用機序は GABA<sub>A</sub> 受容体作用の増強を介する抑制系賦活化であると考えられているのに対して、亜酸化窒素は中脳水道周囲灰白質において内因性オピオイドペプチドを放出させて、下行性抑制系を賦活することによって抗侵害作用を示すと考えられている。一方、内因性オピオイドペプチドおよびその受容体と高い相同性を有するノシセプチンおよびノシセプチン受容体は中枢神経系に広く分布しているが、揮発性麻酔薬の催眠作用や亜酸化窒素の抗侵害作用に関与すると考えられている中脳毛様体や中脳水道周囲灰白質にも高密度に発現しており、これらの麻酔薬の作用に関与している可能性があると思われ。そこで、本研究ではノシセプチン受容体ノックアウトマウス（変異型）を用いて吸入麻酔薬の作用を検討した。

まず、揮発性麻酔薬の作用におけるノシセプチン系の関与を明らかにするため、野生型と変異型における3種類の揮発性麻酔薬の最小肺胞濃度（MAC）すなわち EC<sub>50</sub> をマウス尾部に機械的刺激を加えることにより測定した。ハロタンの MAC は野生型1.59%、変異型1.60%、イソフルランの MAC は野生型1.72%、変異型1.68%、セボフルランの MAC は野生型3.38%、変異型3.36%であり、いずれの揮発性麻酔薬においても野生型と変異型で MAC に有意な差はなかった。この結果は揮発性麻酔薬の麻酔作用にノシセプチン系は関与していないことを示唆している。

次に、亜酸化窒素の抗侵害作用におけるノシセプチン系の関与を検証するために以下の実験を行った。酢酸ライジング試験において、野生型では対照群と比べて70%亜酸化窒素吸入群でライジング回数が80.5%少なかったのに対して、変異型では対照群と亜酸化窒素吸入群で差は認めなかった。さらに、70%亜酸化窒素、ハロタン0.8%混合ガス吸入中に酢酸を腹腔内に注入すると、野生型では酢酸注入前と注入30分、60分後で血清 ACTH 濃度に差がなかったのに対して、変異型では注入60分後の血清 ACTH 濃度は注入前の約4.4倍まで増加した。これらの結果は、変異型では亜酸化窒素の抗侵害作用が大きく減弱していることを示し、亜酸化窒素の抗侵害作用の少なくとも一部はノシセプチン系を介しており、特に内臓痛に対する鎮痛作用においてその関与が大きいことを示唆している。最後に、亜酸化窒素による下行性抑制系賦活化について検討するため、70%亜酸化窒素90分吸入後に脊髄を摘出し、免疫組織学的染色法により脊髄膨大部における c-Fos 陽性細胞数を計測した。野生型では脊髄後角3-4層及び全層の c-Fos 陽性細胞数は対照群と比べて亜酸化窒素吸入群でそれぞれ110%及び72%多かったのに対して、変異型ではどの層でも差が見られなかった。この結果は、変異型マウスでは亜酸化窒素による下行性抑制系賦活化が生じないことを示唆している。

以上の結果は、揮発性麻酔薬と亜酸化窒素の薬理作用においてノシセプチンおよびノシセプチン受容体の関与様式が異なること、これらの麻酔薬の作用機構には相違点があることを示している。

## 論文審査の結果の要旨

吸入麻酔薬は臨床的に広く用いられているが、その作用機序には不明の点が多い。一方、レシセプチンおよびノシセプチン受容体は吸入麻酔薬の作用部位と考えられている脳幹部に高密度に発現しており、その作用機序に関与している可能性があるが、詳細は不明である。本研究では、吸入麻酔薬の作用におけるノシセプチン系の関与を明らかにするために、ノシセプチン受容体欠損マウス（変異型）における吸入麻酔薬の作用を検討した。

まず、野生型と変異型における3種類の揮発性麻酔薬（ハロタン、イソフルラン、セボフルラン）の最小肺胞濃度（EC<sub>50</sub>）を測定したが、いずれの麻酔薬でも両者間に有意差は見出されなかった。この結果は揮発性麻酔薬の麻酔作用にはノシセプチン系は関与していないことを示唆している。

次に、亜酸化窒素の抗侵害作用におけるノシセプチン系の関与を検討した。変異型では、酢酸ライジング試験において亜酸化窒素吸入の有無による差を認めず、亜酸化窒素・ハロタン混合ガス吸入中に酢酸を腹腔内注入すると血清 ACTH 濃度が有意に上昇し、亜酸化窒素の抗侵害作用が減弱していることが示された。さらに、変異型では亜酸化窒素吸入により脊髓膨大部における c-Fos 陽性細胞数の増加が見られず、亜酸化窒素による下行性抑制系の賦活化が生じないことが示唆された。これらの結果は、亜酸化窒素の抗侵害作用にノシセプチン系が関与する可能性を示している。

以上の研究は吸入麻酔薬の作用機序解明に貢献し、麻酔科学の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成19年2月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。