

京都大学	博士（医学）	氏 名	小柳 佐保子
論文題目	Dopamine D ₂ -like receptor in the nucleus accumbens is involved in the antinociceptive effect of nitrous oxide (亜酸化窒素の鎮痛作用には側坐核ドパミン D ₂ -like 受容体が関与する)		
(論文内容の要旨)			
亜酸化窒素は約160年にわたり全身麻酔薬として広く用いられてきたが、その作用機構には不明の点が多い。亜酸化窒素の鎮痛作用には、脳幹における内因性オピオイドペプチド放出と下行性抑制系の賦活化が関与すると考えられているが、亜酸化窒素がこれらの内因性鎮痛機構を活性化する機序は解明されていない。一方、亜酸化窒素により中枢神経ドパミン神経系が活性化されることが知られているが、麻酔作用あるいは鎮痛作用との関係についての報告はない。しかしながら、中脳腹側被蓋野から側坐核に投射するドパミン神経系は報酬行動だけでなく疼痛の抑制にも関与していると報告されており、亜酸化窒素の鎮痛作用に中枢神経ドパミン神経系が関与している可能性があると考えられる。そこで、本研究ではFischerラットを用いて、亜酸化窒素の鎮痛作用におけるドパミン神経系の関与について検討した。まず、中脳辺縁系ドパミン神経系に対する亜酸化窒素の作用を明らかにするため、ラット腹側被蓋野を抗c-Fos抗体、抗 tyrosine hydroxylase抗体を用いて二重染色し、免疫組織学的に検討した。腹側被蓋野tyrosine hydroxylase陽性細胞数中のc-Fos陽性細胞数の割合は、75%窒素-25%酸素混合ガス吸入群で10.1±2.3%(n=6)であったのに対して、75%亜酸化窒素-25%酸素混合ガス吸入群では23.6±3.5%(n=6)であり、亜酸化窒素吸入により有意に増加することが明らかになった。この結果は亜酸化窒素により中脳辺縁系ドパミン神経系が賦活化されることを示唆している。 次に、亜酸化窒素の鎮痛作用におけるドパミン神経系の関与について、ドパミン受容体拮抗薬を用いて検討した。ラット側坐核に生理食塩水またはドパミンD₂-like受容体拮抗薬ラクロプライドを注入した後に、75%亜酸化窒素-25%酸素混合ガスあるいは75%窒素-25%酸素混合ガスを吸入させ、ホルマリンの足底注射により惹起される疼痛行動と脊髄後角における c-Fo s 発現を評価した。亜酸化窒素はホルマリン注射により引き起こされる疼痛行動を有意に抑制するが、その抑制効果はラクロプライドの側坐核への注入により減弱した。ホルマリンのラット足底注射により脊髄後角1・2層と5・6層のc-Fos陽性細胞数は増加するが、側坐核に生理食塩水を注入した後に亜酸化窒素を吸入させたラットでは亜酸化窒素非吸入群と比較して、同部位のc-Fos陽性細胞数は有意に少なかった。側坐核にラクロプライドを注入した後に亜酸化窒素を吸入させたラットでは、生理食塩水注入後に亜酸化窒素を吸入させたラットに比べ、脊髄後角1・2層と5・6層のc-Fos陽性細胞数は有意に多かった。これらの結果は、亜酸化窒素の鎮痛作用がドパミンD₂-like受容体拮抗薬ラクロプライドによって抑制されることを示している。 以上の結果は、亜酸化窒素は中脳辺縁系ドパミン神経系を活性化すること、その反応は少なくとも部分的にはドパミンD₂-like受容体を介して亜酸化窒素の鎮痛作用に関与することを示唆している。			

（論文審査の結果の要旨） 吸入麻酔薬で亜酸化窒素の吸入により中枢神経ドパミン神経系が活性化されることが知られているが、ドパミン神経系と亜酸化窒素の麻酔作用あるいは鎮痛作用との関係に関する報告はない。本研究では亜酸化窒素の鎮痛作用における中枢神経ドパミン神経系の関与について検討した。 まず、ラット中脳辺縁系ドパミン神経系に対する亜酸化窒素の作用を検討したところ、亜酸化窒素吸入により腹側被蓋野チロシン水酸化酵素陽性細胞中の c-Fos 陽性細胞の割合が増加することが明らかになり、中脳辺縁系ドパミン神経系が賦活化されることが示唆された。 次に、ドパミン D₂ like 受容体（D₂,D₃,D₄）に対する拮抗薬ラクロプライドが亜酸化窒素の鎮痛作用に及ぼす影響を検討した。ホルマリン足底注射により誘発される疼痛行動は亜酸化窒素により抑制されるが、その効果はラクロプライドの側坐核への注入により減弱した。また、亜酸化窒素吸入によりホルマリン足底注射で惹起される脊髄後角 1・2 層と 5・6 層の c-Fos 陽性細胞数増加が抑制されるが、側坐核にラクロプライドを注入すると、亜酸化窒素の効果が減弱した。これらの結果は、亜酸化窒素の鎮痛作用にドパミン神経系が関与し、特にドパミン D₂-like 受容体が重要であることを示唆している。 以上の研究は亜酸化窒素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 20 年 9 月 8 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			