

氏 名	平 田 眞 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1707 号
学位授与の日付	平 成 12 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Effects of isoflurane on receptor-operated Ca^{2+} channels in rat aortic smooth muscle. (血管平滑筋における受容体作動性カルシウムチャネルへのイソフルランの影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 間 昭 典 教 授 北 徹 教 授 福 田 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

揮発性麻酔薬イソフルランが電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VOC) を抑制することは知られているが、受容体作動性 Ca^{2+} チャネル (ROC) への影響はほとんど報告されていない。本研究では血管平滑筋の ROC に及ぼすイソフルランの影響を検討した。

【方法】：内皮を除去した雄性ウィスターラット (体重 250–350 g) の胸部下行大動脈から輪状標本および片状標本を作成し、実験に供した。

輪状標本は恒温槽内に懸垂し、以下の条件下で等尺性張力変化を記録した。実験 1：VOC 遮断薬のニフェジピン ($10 \mu\text{M}$) 存在下に、フェニレフリン ($0.3 \mu\text{M}$) で輪状標本を収縮させた後、イソフルラン (1.2%, 2.3%, 3.5%) を投与した。実験 2：輪状標本をリアノジン ($20 \mu\text{M}$) とカフェイン (25 mM) で処理し、筋小胞体の Ca^{2+} 貯蔵を枯渇させ、ニフェジピン、フェニレフリン存在下にイソフルラン (2.3%) を投与した。実験 3：輪状標本を Ca^{2+} 除去溶液中に懸垂し、ニフェジピン、フェニレフリン存在下にイソフルラン (2.3%) を投与した。実験 4：ROC 遮断薬の SK&F 96365 ($30 \mu\text{M}$) 存在下に実験 3 と同様の実験を行った。実験 5：輪状標本に FuraPE 3-AM を負荷し VOC 遮断薬のベラパミル ($10 \mu\text{M}$) 存在下に、イソフルラン (2.3%) を投与し等尺性張力変化と同時に CAF-110 (日本分光) による細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 測定を行った。

片状標本は $^{45}\text{Ca}^{2+}$ ($1 \mu\text{Ci/ml}$)、ニフェジピン ($10 \mu\text{M}$) を含む HEPES 緩衝液に浸し、フェニレフリン存在下または非存在下にイソフルラン (1.2%, 2.3%, 3.5%) を投与し、標本内に取り込まれた $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 量を計測した。

【結果】：イソフルラン (2.3%) は、フェニレフリン収縮後の張力をイソフルラン非投与群に比して有意に増加させた。リアノジンとカフェインにより Ca^{2+} 貯蔵を枯渇させた後も、イソフルランは張力を増加させた。しかし、細胞外 Ca^{2+} 非存在下または ROC 遮断薬存在下では、イソフルランは張力を増加させなかった。イソフルランは張力増加に伴って $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を持続性に増加させた。フェニレフリン存在下で、イソフルラン (1.2%, 2.3%) は細胞外からの $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 流入量をイソフルラン非投与群に比して有意に増加させた。

しかし、フェニレフリン非存在下ではイソフルランは細胞外からの $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 流入量を増加させなかった。

【考察】：VOC 遮断薬存在下で、イソフルランはフェニレフリンによる血管収縮を増強した。イソフルランによる収縮作用は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加を伴い、 Ca^{2+} 貯蔵を枯渇させても認められ、細胞外 Ca^{2+} の除去と SK&F 96365 により消失した。また、イソフルランはフェニレフリン存在下で $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 流入を増加させた。従って、この収縮は Ca^{2+} 貯蔵からの Ca^{2+} 放出によるものではなく、ROC を介する細胞外 Ca^{2+} 流入による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の増加によるものと考えられた。この作用は、フェニレフリン存在下でのみ認められたことから、イソフルランはフェニレフリンによる ROC 活性化を増強することによって作用すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

揮発性麻酔薬イソフルランが血管平滑筋の電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (VOC) を抑制することは知られているが、受容体作動性 Ca^{2+} チャンネル (ROC) への影響は報告されていない。本研究では内皮を除去したラット大動脈標本を用いた等尺性張力変化、 Ca^{2+} 感受性蛍光色素 FuraPE 3 による細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の測定及び⁴⁵ Ca^{2+} による細胞内への Ca^{2+} 流入量の測定により、血管平滑筋の ROC に及ぼすイソフルランの影響を検討した。その結果、イソフルラン (2.3%) は VOC 遮断薬 (ニフェジピン) 及び α アゴニスト (フェニレフリン) 存在下で $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇による血管収縮作用を有することが明らかとなった。また、イソフルランによる $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇の原因は、細胞内貯蔵 Ca^{2+} の放出ではなく、ROC を介した細胞外 Ca^{2+} の流入であることが明らかになった。この作用は、フェニレフリン非存在下では認められなかったことから、イソフルランはフェニレフリンによる ROC 活性化を増強することによって $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇及び血管収縮を誘導することが示唆された。

以上の研究は、揮発性麻酔薬イソフルランが ROC を介した血管平滑筋細胞内への Ca^{2+} 流入作用を有することを初めて明らかにしたものであり、麻酔学の発展に寄与するところが大きい。

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 12 年 1 月 17 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。