

京都大学	博士（医学）	氏 名	小 山 智 弘
論文題目	The role of opioid receptors in nitrous oxide-induced analgesia (亜酸化窒素の鎮痛作用に関するオピオイド受容体に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
亜酸化窒素（nitrous oxide、以下N₂Oと略す）は強い鎮痛作用を持つ吸入麻酔薬であり、中脳水道灰白質において内因性オピオイドペプチドの放出を促進し下行性抑制系の活性化を介して、脊髄後角における痛覚情報伝達を阻害すると考えられている。しかしながら、N₂Oの鎮痛作用に関するオピオイド受容体の詳細な役割については未だ明らかになっていない。本研究はN₂Oの鎮痛作用に関するオピオイド受容体の機能的役割を明らかにすることを目的とした。 まず、μオピオイド受容体（μ opioid receptor、以下MOPと略す）欠損マウスと野生型マウスにおいて揮発性麻酔薬（セボフルラン、イソフルラン、ハロタン）の最小肺胞濃度（minimum alveolar concentration、以下MACと略す）、N₂O投与下におけるセボフルランのMAC、N₂Oの鎮痛作用、N₂Oによる下行性抑制系の活性化を比較検討した。揮発性麻酔薬のMAC、N₂Oの投与によるセボフルランのMAC減少効果、また酢酸ライジング試験とホットプレート試験におけるN₂Oの鎮痛作用に関してMOP欠損マウスと野生型マウスで有意な差はみられなかった。腰部脊髄後角第 3-4 層におけるN₂O吸入時のc-Fos発現誘導はMOP欠損マウスと野生型マウスのいずれにおいても認められた。これらの結果は、揮発性麻酔薬およびN₂Oの不動化作用、N₂Oの鎮痛作用、N₂Oによる下行性抑制系の活性化にMOPが関与しないことを示唆する。また、酢酸ライジング試験においてオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンはN₂Oの鎮痛作用を有意に減弱させ、その減弱効果に関してMOP欠損マウスと野生型マウスで有意な差は認められず、N₂Oの鎮痛作用にMOP以外のオピオイド受容体が関与している可能性が示唆された。また、N₂Oの鎮痛作用に対するナロキシンの拮抗作用は部分的であり、N₂Oの鎮痛作用機構においてオピオイド受容体以外の機序が関与している可能性が示唆された。 次に、N₂Oの鎮痛作用におけるMOP以外のオピオイド受容体すなわちκオピオイド受容体（κ opioid receptor、以下KOPと略す）およびδオピオイド受容体（δ opioid receptor、以下DOPと略す）、さらにオピオイド受容体ファミリーの一員であるがナロキソン非感受性であるノシセプチン受容体（nociceptin receptor、以下NOPと略す）の関与について検討した。野生型マウスにおいてKOP拮抗薬ノルビナルトルフィミンはN₂Oの鎮痛作用を減弱させるが、DOP拮抗薬ナルトリンドールはN₂Oの鎮痛作用に影響しなかった。またNOP拮抗薬JTC-801 はN₂Oの鎮痛作用を有意に減弱させ、NOP欠損マウスではN₂Oの鎮痛作用が減弱するという過去の報告と矛盾しない結果が得られた。 以上の結果からN₂Oの鎮痛作用機構にはKOPとNOPが重要な役割を担うことが示唆された。今後は、N₂O によるKOPとNOPの活性化機構を解明し、NOPあるいはKOPを活性化する内因性ペプチドの放出に対するN₂Oの影響を検討する必要がある。			

(論文審査の結果の要旨) 吸入麻酔薬の一つである亜酸化窒素（以下N₂O）の鎮痛作用にオピオイド受容体が関与することが報告されているが、その詳細は不明である。本研究ではN₂Oの鎮痛作用に関するオピオイド受容体の種類について検討した。 まずμオピオイド受容体（以下MOP）欠損マウスと野生型マウスにおいて、侵害刺激により惹起される体動反応を抑制する揮発性麻酔薬とN₂Oの作用、N₂Oの鎮痛作用、下行性抑制系活性化の指標とされる腰髄c-Fos発現誘導作用を検討したが、両遺伝子型マウスで有意差は認められず、これらの作用にMOPが関与しないことが示唆された。また、両遺伝子型マウスにおいてオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンはN₂Oの鎮痛作用を部分的に減弱させ、N₂Oの鎮痛作用にはMOP以外のオピオイド受容体が関与する機序およびオピオイド受容体が関与しない機序が存在することが示唆された。次にN₂Oの鎮痛作用におけるκオピオイド受容体（以下KOP）、δオピオイド受容体（以下DOP）、オピオイド受容体ファミリーに属するがナロキソン非感受性であるノシセプチン受容体（以下NOP）の関与について検討した。野生型マウスにおいてKOP拮抗薬、NOP拮抗薬はN₂Oの鎮痛作用を減弱させるが、DOP拮抗薬はN₂Oの鎮痛作用に影響しなかった。以上の結果からN₂Oの鎮痛作用機構にはKOPとNOPが重要な役割を担うことが示唆された。 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23年1月6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。
--