

氏 名	向 田 公 美 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3127 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 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	Activity of the serotonergic system during isoflurane anesthesia (イソフルラン麻酔におけるセロトニン神経機構の働き)

論文調査委員 (主 査) 教 授 橋 本 信 夫 教 授 高 橋 良 輔 教 授 福 山 秀 直

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】揮発性麻酔薬は臨床的に広く用いられているが、その作用機序には未解明の点が多い。セロトニン (5HT) が睡眠覚醒周期の調節に関与することは知られているが、全身麻酔薬が 5HT 作動性神経活動に及ぼす影響については不明である。そこで、揮発性麻酔薬の 5HT 作動性神経活動に対する影響を解明することを目的に、微小透析法を用いて、揮発性麻酔薬イソフルラン投与による脳内 5HT 放出量の変化を検討した。さらに、イソフルラン麻酔による意識消失における 5HT 作動性神経活動の関与を明らかにするために、姿勢保持反射消失に要するイソフルラン濃度に対する 5HT 再取り込み阻害薬 (fluoxetine) 投与の影響を検討した。

【方法】<実験 1>雄性ウイスター系ラットを用い、大脳皮質における 5HT の細胞外放出量を微小透析法と高速液体クロマトグラフィーにより測定した。ラットをイソフルラン 0.1MAC (最小肺泡濃度)、0.3MAC、0.5MAC、1MAC、1.5MAC 投与群に分け、それぞれ脳波を測定しながら覚醒時、睡眠時、イソフルラン投与時の 5HT 放出量を測定した。<実験 2>ラットを生理食塩水を腹腔内投与した対照群と fluoxetine 5mg を腹腔内投与した fluoxetine 投与群に分け、両群で姿勢保持反射消失に要するイソフルラン濃度を測定した。【結果】<実験 1>睡眠時とイソフルラン 0.1-1.5MAC 投与時に、5HT 放出量は覚醒時の 20-40%に減少した。睡眠時とイソフルラン投与の間では 5HT 放出量に有意差はなかった。<実験 2>姿勢保持反射消失に要するイソフルラン濃度は、対照群では $0.6 \pm 0.01\%$ 、fluoxetine 投与群では $0.76 \pm 0.03\%$ で、統計学的有意差を認めた ($P < 0.05$)

【結論】イソフルラン麻酔により、大脳皮質における 5HT 放出は睡眠時と同程度に抑制され、イソフルランは 5HT 作動性神経細胞活動を抑制することが明らかになった。また、5HT 再取り込み阻害薬を投与することによって、姿勢保持反射消失に要するイソフルラン濃度が上昇したことは、5HT 作動性神経細胞活動の抑制がイソフルランの意識消失作用に関与する可能性を示唆する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

揮発性麻酔薬は臨床的に広く用いられているが、その作用機序には未解明の点が多い。一方、セロトニン作動性神経は睡眠覚醒周期の調節に関与し、上行性網様体賦活系を構成することは知られているが、全身麻酔薬がセロトニン作動性神経活動に及ぼす影響については不明である。本研究では、揮発性麻酔薬の神経化学的作用機序を解明することを目指して、ラットにおけるセロトニン作動性神経活動に対する揮発性麻酔薬イソフルランの作用を検討した。

まず、大脳皮質におけるセロトニン細胞外放出量を微小透析法と高速液体クロマトグラフィーにより測定した。イソフルラン麻酔下におけるセロトニン放出量は、睡眠時と同程度で覚醒時の 20-40%に低下した。この結果は、セロトニン神経活動はイソフルラン麻酔下で抑制されることを示している。

次に、イソフルランの鎮静作用におけるセロトニン作動性神経活動の関与を明らかにするために、イソフルランによるラ

ット姿勢保持反射消失に対するセロトニン再取り込み阻害薬投与の影響を検討した。セロトニン再取り込み阻害薬 **fluoxetine** を投与することによって、姿勢保持反射消失に要するイソフルラン濃度は上昇した。この結果は、イソフルラン麻酔下で観察されるセロトニン作動性神経活動の抑制は、イソフルランの鎮静作用に関与する可能性を示唆している。

以上の研究は揮発性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 4 月 10 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。