

氏 名	石 田 均 いし た ひとし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 561 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	Local anesthetic activity of β -adrenergic blocking drugs in the crayfish giant axon, with reference to calcium ion (ザリガニ巨大神経における β アドレナリン遮断薬の局所麻酔作用 に関する研究, とくにカルシウムイオンとの関連)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 原 元 始 教 授 森 健 次 郎 教 授 高 折 修 二

論 文 内 容 の 要 旨

β -アドレナリン受容体遮断薬は固有交感神経様作用および局所麻酔作用の有無, 並びに各種臓器の β -受容体遮断効果における選択性により 5 群に分類されている。このうち局所麻酔作用の有無はその臨床応用にとって重要な要素の 1 つとされている。一方, procaine など局所麻酔薬の作用は主として膜の Na コンダクタンスを減少させることによると理解されている。しかしその作用機構についてなお不明な点があり, Na チャネルのゲートコントロールに関与するといわれている Ca^{++} との競合関係について必ずしも意見の一致をみていない。本論文ではまず 6 種の β -アドレナリン受容体遮断薬の化学構造と局所麻酔効果との関係を, これまで比較的良好に研究されている procaine など局所麻酔薬のそれと比較することにより検討し, さらに β -アドレナリン受容体遮断薬が外液の Ca^{++} とどのような競合関係にあるかを明らかにすることを目的とした。

ザリガニ巨大神経の被膜を剝離後, 小水槽内に固定し, 直径 50~100 μ の神経に 3 M KCl ガラス管微小電極 2 本を刺入した。一方より通電刺激を行い, 他方より静止膜電位, 活動電位およびその微分波形 (dV/dt) を記録した。薬物はザリガニ用生理的溶液に溶解し, 連続的に灌流して与えた。使用した薬物は propranolol, pindolol, timolol, carteolol, sotalol, practolol, procaine および lidocaine である。

実験成績は次の如くである。①被検薬は用量依存的に活動電位の振幅および dV/dt を減少した。sotalol および practolol は 20 mM の大量にもかかわらず無作用であった。 dV/dt を指標とした各薬物の ED 50 値は propranolol 0.15 mM, pindolol 1.2 mM, procaine 2.0 mM, lidocaine 2.2 mM, timolol 2.8 mM および carteolol 9.0 mM であった。②静止膜電位に対する各薬物の影響は軽度であり, 活動電位を完全に抑制する用量においても静止膜電位の減少は 6 mV 以内であった。③各薬物の用量と dV/dt の減少率との関係について Lineweaver-Burk plot をとった場合, propranolol, pindolol, timolol, procaine および lidocaine の最大効果の逆数は同一値を示した。④低 Ca^{++} 溶液 (正常の 1/10) において pindolol, timolol, carteolol, sotalol および practolol の dV/dt 抑制作用は増強された。一方高 Ca^{++} 溶液 (正常

の5倍)においては propranolol, pindolol, timolol, procaine および lidocaine の作用は減弱した。

以上の成績から次のことが明らかとなった。① β -アドレナリン受容体遮断薬の化学構造は局所麻酔薬と同様、親水性アミノ群、中間鎖および脂溶性芳香族群からなり、その局所麻酔作用に対し、脂溶性芳香族群が重要な関係をもつと考えられる。このうち naphthyl 基をもった propranolol の作用が最も強く、また phenyl 基に長鎖が結合した sotalol および practolol では局所麻酔作用を消失する。② β -アドレナリン受容体遮断薬の局所麻酔作用には膜の Na コンダクタンスの減少が関与し、K コンダクタンスに対する作用は極めて弱いと考えられる。③propranolol, pindolol, timolol, procaine および lidocaine は膜の同一部位に作用すると考えられる。④ β -アドレナリン受容体遮断薬および局所麻酔薬は膜における活動電位の発生機構部位において Ca^{++} と競合関係にある。この競合の優劣は作用部位における薬物あるいは Ca^{++} の結合力の強弱によって決定される。

論文審査の結果の要旨

β -アドレナリン受容体遮断薬による局所麻酔作用の詳細はなお不明な点が多い。本研究は6種の β -アドレナリン受容体遮断薬の化学構造と局所麻酔作用との関連および Ca^{++} との競合関係について、ザリガニ巨大神経を用いて調べたものである。プロプラノロール、ピンドロール、チモロールおよびカルテオロールは静止膜電位を軽度減少するにすぎなかったが、活動電位の dv/dt を用量依存的に減少した。一方、ソタロールおよびプラクトロールは無作用であった。 β -受容体遮断薬は膜の Na コンダクタンスを減少し、この作用には化学構造上の脂溶性芳香族群が関連すると考えられた。これらの薬物は活動電位の発生機構部位において Ca^{++} と競合し、この競合の優劣は作用部位における薬物との、あるいは Ca^{++} との結合力の強弱によって決定されることを示した。以上の研究は β -アドレナリン受容体遮断薬の局所麻酔作用発現機構について、特に Ca^{++} との関連において新知見を加え、 β -受容体遮断薬の薬理作用解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。