

Title	レシチン2重膜の相変移温度に及ぼす麻酔薬の影響 : 麻酔作用機序に関連して
Author(s)	太城, 力良
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32355">https://hdl.handle.net/11094/32355</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	太 城 力 良
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 4 8 6 号
学位授与の日付	昭和 54 年 2 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	レシチン 2 重膜の相変移温度に及ぼす麻酔薬の影響 ——麻酔作用機序に関連して——
論文審査委員	(主査) 教 授 恩 地 裕 (副査) 教 授 吉 田 博 教 授 和 田 博

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

麻酔作用機序に関する多くの研究の結果より、麻酔薬の作用部位は膜であり、膜の流動性、体積、エントロピーを増加させる作用が、麻酔作用と関連すると考えられる。

この研究では、局所麻酔薬\* procaine, lidocaine, bupivacaine, tetracaine, 静脈麻酔薬\* ketamine, 揮発性麻酔薬 methoxyflurane, chloroform, halothane, enflurane, diethylether の、レシチン 2 重膜の相変移温度への影響を調べ、これよりレシチン 2 重膜へのこれらの麻酔薬の溶解度を分配係数として求めることを目的とした。さらに、この分配係数と臨床濃度との関係を比較検討し、麻酔作用機序に関する分子論的考察を加えようとした。

#### 〔方法ならびに成績〕

0.5～5 mM L-dipalmitoyl-lecithin (DPL) liposome 液を使用した。DPL-liposome 液は、水または各種濃度の CaCl<sub>2</sub> 液, NaCl 液, Tris-HCL 緩衝液に DPL を加え、チッ素を流しながら約 50℃ で 5 分間、超音波攪拌して作成した。この DPL-liposome 液を 35℃ より 3 分間に約 1℃ の速度で加温すると、ゲル↔液晶相変移を 41℃ 付近で起こした (pH > 4)。この時、液の懸濁度は減少するので、360/nm/360nm での 90 度光散乱の変化としてケイ光光度計で把えた。

麻酔薬を加えない時の DPL-liposome の相変移温度 T<sub>oc</sub> は、DPL, 電解質, 緩衝液各濃度には関係せず、液 pH 上昇と共に僅かに下降し、式(1)で示せた。

$$T_{oc} (\text{°C}) = 41.29 - 0.026 \times \text{pH} \quad (\text{但し } \text{pH} > 4) \dots\dots\dots(1)$$

麻酔薬を加えた時の相変移温度 T<sub>c</sub> は、T<sub>oc</sub> より低下した。つまり麻酔薬により膜が溶け易くなっ

た(相変移温度降下度を $-\Delta T_c$ とすると $T_c = T_{oc} + \Delta T_c$ の関係が成立する)。

局所麻酔薬と ketamine は、溶液中で各々の pKa と pH により、荷電型と非荷電型の比を変える。麻酔薬-DPL-liposome の液の pH と  $T_c$  の関係を調べると、アルカリ側で  $T_c$  は大きく低下した。また同一量の麻酔薬を与えても、DPL と水の体積比  $V_L/V_w$  を変えると pH- $T_c$  プロットは変化し、DPL 濃度が高い程、 $-\Delta T_c$  の変化は少なかった。一定 DPL 濃度、 $pH - pKa > 2$  (99%以上が非荷電型で存在) の条件では、 $-\Delta T_c$  は麻酔薬濃度  $[A]_T$  に比例した。これらより、非荷電型のみが自身の DPL/水分係数  $P$  に従って DPL に溶解し、 $-\Delta T_c = k \times (\text{DPL 内麻酔薬濃度})$  の関係があると考えた。質量作用の法則と Van't Hoff の氷点降下の式より、式(2)を導入した。

$$[A]_T / -\Delta T_c = k^{-1} \cdot V_L / V_w + k^{-1} \cdot p^{-1} \quad (\text{但し } pH - pKa > 2) \quad \dots\dots\dots(2)$$

式(2)に従って、 $V_L/V_w$  変化と  $[A]_T / -\Delta T_c$  の関係をプロットし、その直線の式より、モル相変移温度降下度  $k = \text{平均 } 7.6^\circ\text{C/M}$ 、非荷電型の DPL/水分係数  $P$  は、lidocaine 76, procaine 159, bupivacaine 812, tetracaine 1405, ketamine 153 と求めた。 $T_c$  と  $\Delta T_c$  を表わす関数式(3)(4)を作り、この結果を入れると実験結果の pH- $T_c$  プロットに fit した。

$$T_c = 41.29 - 0.026 \times pH + \Delta T_c \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$-\Delta T_c = \frac{10^{pH-pKa} \cdot k \cdot p \cdot (1 + V_L/V_w)}{1 + 10^{pH-pKa} \cdot (1 + p \cdot V_L/V_w)} \cdot [A]_T \quad \dots\dots\dots(4)$$

$Ca^{2+}$ 、 $Na^+$  存在下の DPL-liposome 液に麻酔薬を加えても、非存在下の結果と変わらず  $Ca^{2+}$  と局所麻酔薬の拮抗は認めなかった。

揮発性麻酔薬をチッ素と共に、DPL-liposome 液に bubble すると、 $T_c$  は低下した。麻酔薬分圧と  $-\Delta T_c$  は比例し、pH の影響はなかった。上記の  $k$  より DPL/気相分配係数を求めると、methoxyflurane 870, chloroform 253, halothane 229, enflurane 115, diethylether 58 であった。

〔総括〕

局所麻酔薬の実験結果を式(4)に代入して、 $-\Delta T_c$  に対する作用強度比をとり、臨床あるいは in vitro 実験での強度比と比較すると密接な関係をみた。これより局所麻酔薬の非荷電型が麻酔作用機序の一翼を担うと思えた。また  $-\Delta T_c = 1^\circ\text{C}$  とする揮発性麻酔薬分圧と臨床分圧にも相関をみた。DPL 膜は分子論的麻酔作用機序解明のためのモデル膜として有効で、相変移だけでなく、表面張力・粘度・膜表面荷電などに対する麻酔薬の影響を調べる必要がある。

\* 全て HCL 塩を使用した。また旋光性のあるものは DL 体である。

\*\* 逆に  $-\Delta T_c = 1^\circ\text{C}$  とする DPL 内麻酔薬濃度は 0.1315 モル/l (0.094 モル/モル)

## 論文の審査結果の要旨

麻酔作用機序に関する分子論的研究に頻用されるレシチン2重膜 (dipalmitoyl lecithin) に対する麻酔薬の溶解度をリポゾーム相変移温度降下度 ( $-\Delta T_c$ ) より本論文は算出した。これは、モデル膜使用のこれらの分野の諸研究の基礎データとして有用である。

また、各種麻酔薬の $-\Delta T_c$ と臨床作用強度比の相関が高いことを本論文は示し、このレシチン2重膜モデルの有用性を証明した点にも意義が認められる。