

Title	局所麻酔の動的解析 : 有機イオンによる麻酔増強作用
Author(s)	市川, 修
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/35607
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

【15】

氏名・(本籍)	いち 市	かわ 川	おさむ 修
学位の種類	理	学	博 士
学位記番号	第	7 4 4 7	号
学位授与の日付	昭和 61 年 10 月 3 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	局所麻酔の動的解析—有機イオンによる麻酔増強作用—		
論文審査委員	(主査)		
	教授	伊達	宗行
	(副査)		
	教授	原 富之	教授 金森順次郎 教授 櫛田 孝司
	助教授	山岸 昭雄	

論 文 内 容 の 要 旨

アメリカザリガニ鋏脚部に存在する無髄知覚神経を用いて、air-gap法による活動電位を記録し、局所麻酔薬の濃度と麻酔完了までの所要時間（以下麻酔時間と略）との関係を調べた。局所麻酔薬には、麻酔発現の為の最低必要濃度（臨界濃度）が存在する。この麻酔薬溶液に、モノカルボン酸イオンを添加すると、麻酔時間の短縮と臨界濃度の低下が起こることを発見した。モノカルボン酸イオンの単独投与では、麻酔薬に添加する場合の2～3倍量を作用させても、神経の活動電位に何ら影響がみられないことから、モノカルボン酸イオンには麻酔増強効果があると考えられる。麻酔増強効果は、ジカルボン酸、スルホン酸、スルフェニル酸等にはみられず、モノカルボン酸に特異的なものであった。また、直鎖型のモノカルボン酸イオンの中では、炭素鎖が長くなるにつれて効果は強く、芳香環型では更に強い効果がみられた。

麻酔発現のメカニズムは未だ解明されておらず、数種の分子モデルが提案されているが、いずれの考え方に立っても、メカニズムの第一段階は、神経膜と局所麻酔薬分子との相互作用でなくてはならない。本論文では、これを広い意味での吸着現象ととらえて、吸着モデルを考えた。即ち、麻酔薬溶液中に置かれた神経膜には、時間的に単調増加し、麻酔薬濃度に応じた平衡値に飽和する形の麻酔薬分子の吸着が起こる。この時、吸着量がある臨界値（臨界吸着量）を上まわれれば麻酔が発現すると仮定し、その所要時間を求めると、先の電気生理学的実験の結果を定性的に説明できる。定量的な議論をする為に、吸着モデルに現れるパラメータは次の様にして求めた。

種々の濃度のプロカイン（局所麻酔薬：289nmに光吸収ピークを持つ）溶液中に置かれたザリガニ神経標本を、プロカインを含まない溶液に移し、神経膜に吸着したプロカインが脱着する時間経過を、

紫外吸収実験によって求める。その結果をラングミュアプロットすることによって吸着率、脱着率、更に神経組織 1 g 当りに対する最大吸着量を求めた。これらの値を吸着モデルに当てはめ、麻酔時間の濃度依存性をシュミレートすると、電気生理学的実験で得られた結果と非常によく一致した。更に、各種のモノカルボン酸イオンの存在下で繰り返された実験は、すべて吸着モデルとの良い一致を示した。

吸着モデルに現れるパラメータを、各種溶液中で比較した結果、モノカルボン酸イオンの存在下では、プロカイン分子の膜に対する最大吸着量は変化しないが、(脱着量)/(吸着量)が減少し、臨界吸着量も低下した。最大吸着量は約 $40 \mu\text{mol/g}$ であったが、ザリガニ神経膜の成分分析の結果を用いて換算すると、リン脂質(分子量700~900)と分子数の比で 1 : 1 までプロカイン分子の吸着が可能であることを意味する。この値は、リン脂質の人口膜で局所麻酔薬の占める有効面積を求めた報告(Lin, H. et al (1980) Biochim. Biophys. Acta 598, 51) から換算した吸着量に近い。一方、プロカイン分子が、チャンネルタンパク(分子量約25万とされる)に直接吸着するとすると、タンパク 1 分子当り数百のプロカイン分子が吸着しなければ麻酔が起こらないことになる。つまり、本実験の結果は、局所麻酔薬の作用部位がリン脂質部分であることを示唆する。

ここに発見された麻酔増強効果を有する物質は、それを添加することによって、局所麻酔薬の用量を減少させ得る為に、臨床応用上非常に有意義なものと思われる。

論文の審査結果の要旨

麻酔薬として用いられている化学物質には色々なものが知られているが、そのミクロな機構については不明なものが多い。市川君はこの中で局所麻酔効果を示す物質に注目し、その麻酔機構について一連の研究を行った。

使用した麻酔剤はプロカインで、神経細胞はザリガニから取り出した。麻酔剤の濃度を変える事によって効果の限界を示す臨界濃度が求められるが、これに一群のモノカルギン酸(例えばNa-アセテート、プロピオネート)を附加すると大きな麻酔増強効果のある事を見出した。これはモノカルボン酸である事が重要で、ダイカルボン酸では効果が現れない。この効果を用いると臨界濃度の数分の一の麻酔剤濃度でも十分な効果が現れる。これらの諸現象はrate equationで整理され、定量的な神経ブロック効果がまとめられた。

そもそも麻酔に対して、厳格な意味での増強効果なるものはこれまで知られておらず、この意味で本研究な重要な意義を持っている。そして本研究では、この新発見をもとにして麻酔作用のミクロな機構につきのような指針を与えている。これまで何故麻酔効果があるのかについて、(1)H₂Oとの相互作用、(2)タンパクとの相互作用、(3)脂質との相互作用、との角度から議論が進められて来たのだが、本研究は(3)が最も重要であるとの結論を引出した。これは単にプロカインとザリガニの神経におけるNaチャンネルの問題に止らず麻酔学一般に大きな進歩をもたらしたものであり、理学博士の学位論文として十分の価値あるものと認められる。