



Title	チオペンタールの作用機序およびエタノールとの交叉耐性発現機構について
Author(s)	高田, 良一
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35702">https://hdl.handle.net/11094/35702</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

### 【3】

氏名・（本籍）	たか 高	だ 田	りょう 良	いち 一
学位の種類	歯	学	博	士
学位記番号	第	7803		号
学位授与の日付	昭和62年6月19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	チオペンタールの作用機序およびエタノールとの交叉耐性発現機構について			
論文審査委員	(主査) 教授 松浦 英夫			
	(副査) 教授 堺 章 教授 松矢 篤三 助教授 山本 隆			
	助教授 斉藤 喜八			

### 論文内容の要旨

バルビツール酸誘導体のうちチオペンタールは静脈麻酔薬として広く用いられている。その作用機序として、神経細胞膜の安定化などが考えられてきたが、最近では抑制性神経伝達物質である $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）との関連性が示唆されている。一方、エタノールも同様に中枢抑制作用を有するが、その作用機序についてはほとんど明らかにされていない。またバルビツール酸誘導体とエタノールとの間に交叉耐性が発現することは以前より知られている。これには肝での薬物代謝酵素活性の増大といった末梢性の因子に加えて、中枢性の要因も存在するのではないかと考えられている。

そこで本研究では、ラット脳海馬切片を用いた電気生理学的実験および脳シナプス膜画分を用いた受容体結合実験により、チオペンタールとエタノールの作用機序をGABAとの関連において解明するとともに、中枢神経系における両者間の交叉耐性発現機構を追求した。

体重160-180gのSD系雄性ラットより海馬を含む厚さ300 $\mu$ mの脳切片を作製し、95%O<sub>2</sub>と5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気したKrebs-Ringer液中にて2~3時間プレインキュベーションした後、双極電極にて海馬CA2部位のSchaffer collateralを刺激し、CA1の錐体細胞よりフィールド電位を得た。この大きさを測定することにより、灌流液中の薬物の影響をみた。フィールド電位は $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$ MのGABAにより濃度に依存して抑制された。単独ではフィールド電位に影響のない $10^{-5}$ Mのチオペンタールあるいは140mMのエタノールを共存させたところGABAの抑制作用が増強された。ラットの脳シナプス膜画分への<sup>3</sup>H-GABAの受容体結合実験でも、チオペンタール（ $10^{-5}$ M）とエタノール（70~140mM）は、低親和性部位への結合を増加させた。一方、海馬切片からのアセチルコリンの放出およびシナプス膜のリン脂質のメチル化に対するチオペンタールの作用を検討したところ、 $10^{-3}$ Mではじ

めて抑制がみられた。これらのことから、チオペンタールもエタノールもGABAの作用を増強することによって中枢抑制作用を示すことが示唆された。

バルビツール酸誘導体とエタノールの交叉耐性発現機構を調べる目的で、100mg/kgのバルビタールを1日2回2週間、あるいは2g/kgのエタノールを1日2回4週間腹腔内投与した後実験を行った。その結果、いずれの薬物の慢性投与後もチオペンタールおよびエタノールによるGABAの作用の増強効果は消失していた。ただしGABA単独の抑制作用は対照群と比して差がなかったこと、<sup>3</sup>H-フェノバルビタール結合に対してエタノールが影響を及ぼさないことより、バルビツール酸受容体とGABA受容体の間にエタノールが作用する部位が存在し、これが交叉耐性発現に関与しているものと考えられる。

またチオペンタールとエタノールの相互作用を電気生理学的実験により検討したところ、両者の作用は相加的なものではなく、エタノールはチオペンタールの作用を遮断するとともに、自身の濃度上昇に従ってGABAの作用を増強することが明らかとなった。

以上、本研究よりチオペンタールとエタノールの中枢抑制作用機序にGABAが関与していることが示唆され、またバルビツール酸受容体とGABA受容体の間に交叉耐性発現に関する部位が想定された。

## 論文の審査結果の要旨

全身麻酔に広く用いられているチオペンタールの作用機序は、神経細胞膜の安定化やγ-アミノ酪酸(GABA)との関連などで説明されているが明らかでない。一方、エタノールも中枢抑制作用を有するがその作用機序については不明な点が多い。また、バルビツール酸誘導体とエタノールとの間に交叉耐性が発現することが知られているが、この機序についても明確ではない。本研究はまずラット海馬切片を用いて電気生理学的にチオペンタール、エタノールともにその中枢抑制機能がGABAを介して発現することを明らかにした。次に、バルビタール慢性投与ラットおよびエタノール慢性投与ラットを用いて交叉耐性発現に関する研究を行い、その結果チオペンタールとエタノールが作用する共通の部位があり、これが交叉耐性発現に関与することが示唆された。以上のようにバルビツール酸誘導体およびエタノールの作用機序について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。