The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ラット脳室内及び脊髄内Substance P遊離に及ぼす吸入麻酔薬の影響に関する研究
Author(s)	廣田, 康晃
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35835
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【7】

氏名・(本籍)	廣田康晃(ひろたやすあき)
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 7874 号
学位授与の日付	昭和62年9月30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	**ラット脳室内及び脊髄内Substance P遊離に及ぼす吸入麻酔薬の影響に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 松浦 英夫 (副査) 教授 赤井三千男　教授 猪木 令三　助教授 山本 隆 講師 西尾順太郎

論文内容の要旨

神経活性ペプチドの一種であるSubstance P（SP）は，中枢神経系において，神経伝達物質あるいは調節物質として機能していると考えられている。特に，脊髄においてSPは一次知覚ニューロンの神経伝達物質の有力な候補と見なされており，とりわけ痛みに関連した神経伝達物質として注目されている。しかしながら，SPを脳内に投与すると，ラット及びマウスで鎮痛効果があることが示されており，この鎮痛効果は麻薬拮抗薬であるnaloxoneによって拮抗され，metionine－enkephalin（Met－enk）を介する可能性を示唆する報告もある。したがって，SPには侵害情報の伝達という機能と，侵害情報に対する調節物質としての機能の相反する二面性が存在し，中枢神経系におけるその作用機序は複雑多様であると考えられる。

一方，全身麻酔薬の鎮痛作用は中枢神経系における侵害情報伝達抑制系に対する作用であるとも考えられている。しかし，痛みに関連した神経ペプチド，とりわけSPと吸入麻酔薬の鎮痛作用との関連についてはほとんど研究されていないのが現状である。

本研究は，ラットin vivo脳室内潅流法，脊髄潅流法及びtail flick testを用いて，覚醒下の侵害刺激により潅流液中に遊離されるSPに対するmorphine及び各種吸入麻酔薬の効果について検討したものである。

脳室内潅流法は，SD系雄性ラットを脳定位固定器に固定し，筋弛緩無麻酔状態で空気による人工呼吸を行った。inflow cannulaを左側側脳室内に挿入し，人工脳脊髄液を持続潅流させ，cisterna magnaよりoutflow cannulaにて吸引採取した。各サンプル中のSP及びMet－enkの定量はradioimmunoassayにより測定した。侵害刺激としては，左側大腿動脈からbradykinin（BK）を動注した（BK

動注侵害刺激)。吸入麻酔薬は，ether（５％），halothane（１％），methoxyflurane（0.5％）と空気の混合ガスを人工脳脊髄液中に流して飽和させ，脳室内潅流を行った。morphineは５×10^{-4}Mを人工脳脊髄液に混じて脳室内潅流した。

次に，tail flick testはラットを３つの群に分けて行った。覚醒下で侵害刺激を加えた群は，D'AmourとSmithの方法に従ってtail flick latencyの対照値を測定した後に，ＢＫ動注侵害刺激を加え，刺激終了直後から20分毎にtail flick latencyを測定し，対照値と比較した。methoxyflurane吸入下で侵害刺激を加えた群は，tail flick latencyの対照値を測定した後に，0.5％methoxyfluraneを吸入させ，ＢＫ動注侵害刺激を行った。正向反射回復直後から15分おきにtail flick latencyを測定し，対照値と比較した。ether吸入下で侵害刺激を加えた群は，methoxyfluraneの代わりに５％etherを吸入させ，同様にtail flick latencyを測定した。

脊髄潅流法は脳室内潅流法と同様の条件下で，腰椎膨大部からクモ膜下腔に挿入したinflow cannulaから人工脳脊髄液を持続潅流させ，cisterna magnaよりoutflow cannulaにて吸引採取した。ＳＰの測定法及び侵害刺激は，脳室内潅流法と同様に行った。その結果，以下の結論を得た。

(1) ＢＫ動注侵害刺激を加えることによって脳室内ＳＰ遊離は有意な増加を示したが，脊髄内ＳＰ遊離には変化はみられなかった。またＢＫ動注後，脳室内ＳＰ遊離が増加している時期に一致して疼痛閾値の有意の上昇が認められた。このことから，侵害刺激によって脳内のＳＰ作動性ニューロンが活性化され，遊離したＳＰは侵害情報抑制的に作用している可能性が示唆された。また，その侵害情報抑制においてMet－enkとの関連は示唆されなかった。

(2) morphineを脳室内潅流することによりＢＫ動注侵害刺激による脳室内ＳＰ遊離の増加が抑制された。

(3) methoxyfluraneを脳室内潅流することによりＢＫ動注侵害刺激による脳室内ＳＰ遊離の増加が抑制された。そして，正向反射回復後疼痛閾値の上昇は認められなかった。

(4) etherは侵害刺激によるＳＰ作動性ニューロンの活性を著明に増大させ，しかも正向反射回復後著明な疼痛閾値の上昇を認めた。このことからetherは侵害刺激が加わった時に，ＳＰ作動性ニューロンを活性化させることによって侵害情報抑制的に作用する可能性が示唆された。

(5) halothaneは侵害刺激によるＳＰ作動性ニューロンの活性にはほとんど影響しないと考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は，ラットin vivo脳室内潅流法，脊髄潅流法及びtail flick testを用いて，侵害刺激により潅流液中に遊離されるSubstance Ｐ（ＳＰ）に対する各種吸入麻酔薬の効果について検討したものである。まず，覚醒下のラットにbradykinin動脈内投与による侵害刺激を加えることによって，脳内のＳＰ作動性ニューロンは活性化されるが，脊髄のＳＰ作動性ニューロンは活性化されないことが明らかとなった。そして，この侵害刺激によって脳内で遊離されたＳＰは侵害情報抑制的に作用している可能性が示

唆された。次に，morphineは侵害刺激によるＳＰ作動性ニューロンの活性を抑制することが明らかとなった。methoxyfluraneも侵害刺激によるＳＰ作動性ニューロンの活性を抑制したが，ether は侵害刺激が加わった時にＳＰ作動性ニューロンを活性化させることによって侵害情報抑制的に作用している可能性が示唆された。また，halothaneは侵害刺激によるＳＰ作動性ニューロンの活性にはほとんど影響しないことが明らかとなった。これらの研究成果は各種吸入麻酔薬の侵害情報抑制におけるＳＰの関与について新しい知見を得たものであり，その価値はきわめて高い。よって，本研究者は，歯学博士の学位を得る十分な資格があると認める。