



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 麻酔薬の磷脂質膜に対する親和性と麻酔作用の強さ : 神経興奮の二状態モデルと麻酔作用機序  |
| Author(s)    | 上農, 喜朗  |
| Citation     | 大阪大学, 1993, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/38337">https://hdl.handle.net/11094/38337</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">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

氏 名 <sup>かみ</sup>上 <sup>のう</sup>農 <sup>よし</sup>喜 <sup>ろう</sup>朗

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 5 3 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 3 月 2 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 麻醉薬の磷脂質膜に対する親和性と麻醉作用の強さ：  
神経興奮の二状態モデルと麻醉作用機序

論 文 審 査 委 員 (主査)  
教 授 吉 矢 生 人

(副査)  
教 授 田 川 邦 夫 教 授 志 賀 建

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目 的]

麻醉薬の生体に於ける麻醉作用の強さと膜物性の関係について多くの研究がなされている。これらの物性の一つとして磷脂質二重膜の液晶・ゲル相間の相転移があり、麻醉薬が麻醉作用の強さと一致して磷脂質二重膜の相転移温度を低下させることは広く知られている。本研究では磷脂質二重膜の相転移温度変化の機序を固溶体理論に基づいて解析し、麻醉薬の親和性のパラメータとして水相から液晶相・ゲル相への分配係数を求めた。両相への親和性の差と神経興奮の二状態モデルの対応から、麻醉薬の作用機序を考察した。

### [方 法]

磷脂質として、中性荷電の DMPC(dimyristoyl phosphatidylcholine) と DPPC (dipalmitoyl phosphatidylcholine), 負荷電をもつ DMPA (dimyristoyl phosphatidic acid) を用いた。磷脂質二重膜は、磷脂質を水 (DMPC,DPPC) または NaCl を含んだ5 mM Bis-Tris-HCl 緩衝液 (DMPA) に溶かし、相転移温度以上で超音波照射を行って作成した。麻醉薬として局所麻醉薬と n-アルコールを磷脂質二重膜浮遊液に加えた。磷脂質二重膜の相転移温度及び相転移に伴うエンタルピーを走査示差熱量計と濁度法により測定した。

### [結果及び考察]

本研究は一連の三論文により構成される。

- 1) 相転移と固溶体理論：固溶体理論に基づき、局所麻醉薬添加による転移温度の変化と水相から液晶・ゲル相への分配係数との関係を表す式を導いた。この式を用いて、局所麻醉薬の液晶・ゲル相への分配係数を個別に見積ることができた。局所麻醉薬の液晶相への分配係数はゲル相への分配係数より大きく、このことが相転移温度を下げる原因である。局所麻醉薬の pKa は8.9であり、中性付近の pH では正の電荷を持つ荷電型、高い pH では電氣的に中性な非荷電型として存在する。電氣的に中性な磷脂質二重膜 (DMPC) への分配は、疎水性の強い非荷電型で大きく、荷電型では殆ど見られなかった。生体に於いては荷電型がより強い麻醉作用を持つとされており、この実験系に於ける分配係数の大きさと麻醉作用の強さの間に矛盾がみられた。麻醉薬等の添加物の混入により磷脂質二重膜

の相転移温度幅が広がる。この現象は従来、協同的クラスターモデルの導入により説明されてきた。固溶体理論によって、このようなモデルの導入なしに添加物混入により転移の温度幅が広がるのが理論的に証明された。

- 2) 神経興奮二状態モデルに於ける麻酔理論の展開：生体膜は負の表面電荷を持つ。この実験では負の表面電荷を持つ磷脂質二重膜として DMPA を用いた。表面に電荷のある膜では、水相に電気二重相が形成され、表面電荷と反対の電荷を持つイオン種は膜へ引き寄せられる。したがって、正の電荷を持った荷電型局所麻酔薬の荷電膜近傍に於ける濃度はバルクの水相中の濃度より高くなる。また、電気二重相による濃縮効果は、水相中のイオン強度により変化する。水相中の NaCl 濃度を変化させることにより電気二重相の濃縮効果を変化させ、局所麻酔薬による転移温度の変化を測定した。固溶体理論の式を用いて荷電型局所麻酔薬の DMPA 膜液晶・ゲル相への分配係数を見積った。荷電型局所麻酔薬の 100 mM NaCl 水溶液中における濃縮効果を含む見かけの分配係数は非荷電型の DMPC への分配係数に比べ数倍ないし十倍大きくなり、生体膜への局所麻酔薬の結合に電気二重相の濃縮効果が寄与していることが示唆された。つぎに液晶相とゲル相への分配係数の差を局所麻酔の神経遮断最小濃度に対してプロットすると、よい負の相関関係が得られた ( $r = -0.979$ )。神経興奮には、高温でより安定な静止状態と、低温で安定な興奮状態の少なくとも二つの状態が存在する(神経興奮の二状態モデル)。これを磷脂質二重膜の相転移に対応させると液晶相は静止状態に、ゲル相は興奮状態に相当する。つまり、局所麻酔薬は静止状態に対して親和性が高く、神経膜の状態を静止状態にとどめようとする。液晶相への分配係数がゲル相への分配係数より大きな局所麻酔薬では、静止状態に対してより大きな親和性を持ち局所麻酔薬作用が強くなると考えられる。
- 3) 麻酔のカットオフ現象：麻酔作用の強さは水／油分配係数とよく相関する (Overton-Meyer 則)。しかし、n-アルコールや炭化水素で炭素鎖の鎖長を延ばすことにより疎水性を強めると、水／油分配係数が連続的に増加するにも関わらず、ある鎖長で麻酔作用が突然消失する (カットオフ現象)。一方、カットオフ現象が起こる鎖長 (12) 以下の n-アルコールが磷脂質二重膜の相転移温度下げるのに対して、その鎖長以上では転移温度を上昇させる。この実験では磷脂質として DPPC を用い、固溶体理論にしたがって異なる鎖長の n-アルコールの分配係数を見積った。n-アルコールの鎖長が長くなるにしたがって、DPPC 膜液晶相・ゲル相への分配は共に増加した。カットオフが起こる鎖長以下では液晶相への分配の方が大きく、液晶相とゲル相への分配係数の差は、オタマジャクシに於ける麻酔作用の強さとよく相関した ( $r = 0.999$ )。それより長鎖のアルコールではゲル相への分配が液晶相への分配を上回り転移温度が上昇し、オタマジャクシでの麻酔作用は消失した。このことは、カットオフ以上のアルコールでは二状態モデルの興奮状態への分配が大きくなり、麻酔作用が消失することを示す。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、局所麻酔の作用機序を熱力学的に解明したものである。このため1) 磷脂質モデル膜の相転移温度に対する局所麻酔薬の影響を調べ、固溶体モデルに基づいて解析し、2) 電気二重相による荷電膜近傍における荷電型麻酔薬の濃縮効果が、生体膜における局所麻酔薬の生体膜への結合に寄与していること。ゲル液晶相への分配係数の差が局所麻酔の作用の強さとよく作用することを示した。3) 神経興奮の二状態モデルと磷脂質モデル膜のゲル・液晶相の熱力学的対応から、「局所麻酔作用の臨界温度説」を提唱し、この説を用いて局所麻酔作用の温度依存性および麻酔のカットオフ現象を説明した。「麻酔の臨界温度説」は局所麻酔薬の熱力学的作用機序を解明し、局所麻酔作用に関係する諸現象を統一的に説明し得るものである。さらに局所麻酔のみならず全身麻酔作用の作用機序についても解明し得る可能性が示された。これらの点からみて、本研究は学位授与に値すると考える。