The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Effect of local anaesthetics on the stimulus-secretion coupling in bovine adrenal chromaffin cells
Author(s)	川端, 一永
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38901
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

氏　　名	川端一永（かわばたかずなが）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　11318　号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	**Effect of local anaesthetics on the stimulus-secretion coupling in bovine adrenal chromaffin cells** **（単離クロマフィン細胞のコリン作動性応答に対する局所麻酔薬の作用）**
論文審査委員	（主査） 教　授　吉矢　生人 （副査） 教　授　三木　直正　　教　授　矢内原千鶴子

論文内容の要旨

【目的】

局所麻酔薬は神経軸索の興奮伝導に対してその主な作用を発揮するが血中濃度の上昇に伴い中枢作用を現す。実際全身投与された局所麻酔薬は吸入麻酔薬のMACを減少させる。局所麻酔薬の中枢作用にはシナプス伝達の抑制が関与すると考えられるが，詳細は不明である。また局所麻酔薬はbase型とion型とで異なる作用態度を示すが，シナプス伝達に対してどちらの型が作用するかは明らかでない。副腎髄質クロマフィン細胞はパラニロン一種であり，神経伝達物質放出モデルとして有用である。本研究においては，シナプス後細胞のモデルとしてクロマフィン細胞を用い，その刺激一分泌連関に対する各種局所麻酔薬の作用態度を検討した。

【方法】

牛副腎髄質をKrebs-Ringer液にて静脈開口部より逆行性に灌流した後，髄質より皮質を分離し，Staddie-Riggスライサーを用いて髄質切片を作成した。この切片をマイヤーに入れ，コラゲナーゼを含むdigestion medium内でインキュベートした後，細胞濾過器を通して単離細胞を回収した。これをEagle`s mediumに$2x10^6$細胞／mlの濃度に分散し，2mlづつ培養皿に入れCO_2インキュベーター内で静置培養した。実験は3－10日目に行なった。実験には反応液としてLocke液を使用し，髄質刺激薬としてカルバコールを添加した。培養皿内で37℃の状態で1分間反応させた後，反応液を採取しカテコラミンを定量した。反応液内のカテコラミンの定量には高速液体クロマトグラフィーを用いた。反応液内に各種濃度のブピバカイン，エチドカイン，テトラカイン，リドカイン，プロカインをそれぞれ加え，カルバコールによるカテコラミン遊離に対する抑制作用について，濃度一作用関係を求めた。またリドカインとプロカインについては，反応液のpHを変化させてその影響を検討した。

【結果】

カルバコールによるクロマフィン細胞のカテコラミン遊離は，各局所麻酔薬とも0.02mMから2.0mMの範囲で濃度依存性にしかも可逆的に抑制された，反応液pH 7.4におけるそれぞれのIC_{50}（50%抑制濃度）を求めたところ，ブピバカイン40μM（n=10），エチドカイン120μM（n=10），テトラカイン180μM（n=10），リドカイン210μM（n=16），プロカイン300μM（n=12），であった。これらのIC_{50}と脂質溶解度の間には相関は見られなかった。また反応液のpHの影響を調べたところIC_{50}はリドカインではpH 6.8で230μM（n=10），pH 7.6で180μM（n=10），プロカインではpH 6.8で600μM（n=10），pH 7.6で220μM（n=10），であった。

【総括】

以上の結果より，局所麻酔薬は，クロマフィン細胞の刺激—分泌連間機構に対し，臨床濃度の範囲で抑制作用を現す。この抑制作用は細胞外液 pH が高いと増強することから，主に base 型が関与すると考えられる。抑制効力は脂質溶解度と関係がなく，全身麻酔薬とは異なる機序で作用すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

局所麻酔薬の中枢作用の機序についての詳細は不明である。本研究は，シナプス後細胞のモデルとして牛副腎クロマフィン細胞を用い，その刺激—分泌連関に対する各種局所麻酔薬（エチドカイン，ブピバカイン，テトラカイン，リドカイン，プロカイン）の作用態度を検討したものである。局所麻酔薬は，クロマフィン細胞の刺激－分泌連関機構に対し，臨床濃度の範囲で抑制作用を現し，この抑制作用には，主に base 型が関与することが明かとなった。また抑制効力は脂質溶解度と関係がなく，全身麻酔薬とは異なる機序で作用することが明かとなつた。本研究は今後の麻酔メカニズムの解明に貢献するところが多く，学位の授与に値すると考えられる。