

Title	The Diverse Actions of Volatile and Gaseous Anesthetics on Human-cloned 5-Hydroxytryptamine ₃ Receptors Expressed in <i>Xenopus</i> Oocytes
Author(s)	鈴木, 高広
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45210
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	鈴 木 高 広
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 18509 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	<i>The Diverse Actions of Volatile and Gaseous Anesthetics on Human-cloned 5-Hydroxytryptamine₃ Receptors Expressed in Xenopus Oocytes</i> (ヒト 5-HT ₃ 受容体に対する吸入麻酔薬の相互作用)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節 (副査) 教授 武田 雅俊 教授 倉智 嘉久

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

グリシン、GABA_A、nACh 受容体などに代表される、リガンド結合型イオンチャンネルは、麻酔薬との相互作用について詳細に調べられてきたが、その仲間である 5-HT₃ 受容体についての報告は少ない。5-HT₃ 受容体は基礎実験において悪心嘔吐の発現、疼痛伝達メカニズムに関与することが示唆されていて、臨床では特に悪心嘔吐との関連が注目されており、従来の制吐剤であるメトクロプラミドに加え、近年ではオンダンセトロンやラモセトロンといった選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬の開発、臨床導入が行われてきている。我々麻酔科医にとって悪心嘔吐は、術後 QOL に影響する大きな問題点の 1 つであり、麻酔、手術操作が原因として示唆されている。これまで行われた大規模な麻酔薬の選択・麻酔方法と術後悪心嘔吐 (PONV) に関する臨床研究では、麻酔薬の選択・麻酔方法と PONV 発生に相関が得られたという報告が多い。こうした臨床研究を背景とし、5-HT₃ 受容体に着目して臨床で最もよく用いられている吸入麻酔薬と、最近注目されているキセノンを選び、その相互作用を検討した。

〔方法ならびに成績〕

5-HT_{3A} 受容体サブユニット cDNA より mRNA を作製し、雌アフリカツメガエルより取り出した卵母細胞に注入した。培養後、卵膜表面に 5-HT_{3A} 受容体が発現し、アゴニストであるセロトニンに対する反応は、2 極電位固定法を用いて細胞内に流入するナトリウムを中心とした陽イオン (内向き電流) を測定した。揮発性麻酔薬には、ハロセン、イソフルレン、セボフルレンを、ガス麻酔薬には、笑気、キセノンを、細胞外液またはアゴニスト溶液にバブリング投与し、それらの相互作用を調べた。

セロトニン投与によって得られた内向き電流の大きさは、濃度依存的に大きくなり、シグモイド曲線 (Hill) に一致した。また、メトクロプラミドおよび選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるラモセトロンによってその反応が抑制されたことから、発現が 5-HT₃ 受容体であることが確認された。ハロセン、イソフルレンは濃度依存的にセロトニン誘発内向き電流に対して増強作用を示し、また、セボフルレン、笑気、キセノンは濃度依存的に抑制作用を示した。抑制作用を示した麻酔薬の抑制作用様式はセボフルレンがセロトニンに対して非競合阻害、笑気、キセノンは競合阻

害を示した。いずれも固定膜電位の変化による抑制率の変化は示さなかった。

〔総括〕

いずれの吸入麻酔薬も臨床濃度でグリシン、GABA_A、nACh、NMDA 受容体に対する作用を増強もしくは抑制することが報告されているが、面白いことに、今回の結果では、5-HT₃ 受容体に対する各吸入麻酔薬の作用は2相性を示した。すなわち、ハロセン、イソフルレンは増強し、セボフルレン、笑気、キセノンは抑制した。この結果は、上記臨床研究によって、ハロセンとイソフルレンを比較した場合、PONV 発生率はハロセンが高く、イソフルレンとセボフルレンを比較した場合、イソフルレンにその発生率が高い、という報告と一致している。さらに、PONV の予防、治療に選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬の投与を検討した臨床研究では、その有効性が証明されている見地からも、5-HT₃ 受容体と PONV の強い相関が示唆される。ところが臨床的に悪心嘔吐の原因として最有力候補と考えられている笑気は 5-HT₃ 受容体を抑制した。すなわち、PONV には麻酔薬による 5-HT₃ 受容体刺激作用で説明できない因子の関与が示唆される。

論文審査の結果の要旨

5-HT₃ 受容体は周術期の悪心嘔吐に関与している可能性が示唆されてきたが、これまで吸入麻酔薬との相互作用については検討されていない。この研究では、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて、ヒト 5-HT₃ 受容体に対する揮発性麻酔薬のハロセン、イソフルレン、セボフルレン及びガス麻酔薬の笑気、キセノンの作用について電気生理学的手法を用いて検討した。ハロセン及びイソフルレンは 5-HT₃ 受容体に対し増強作用を示したが、セボフルレン、笑気、キセノンは抑制作用を示した。抑制作用を示した 3 剤についてその抑制様式を検討したところ、セボフルレンは非競合阻害、笑気、キセノンは競合阻害を示し、いずれも抑制率の膜電位依存性変化は示さなかった。これまで報告されてきた、GABA_A、NMDA、nACh 受容体に代表されるリガンド結合型イオンチャンネルに対する麻酔薬の作用とは異なり、5-HT₃ 受容体に対しては増強・抑制の両作用を示した点は大変興味深い。また、吸入麻酔薬の 5-HT₃ 受容体に対する増強作用は周術期の悪心・嘔吐の原因として一部関連が推察できるが、5-HT₃ 受容体以外に対する作用の重要性を浮かび上がらせた。この研究は臨床現場に還元できる研究であり、学位に値するものと認める。