

Title	Xenon suppresses nociceptive reflex in newborn rat spinal cord in vitro : comparison with nitrous oxide
Author(s)	渡邊, 一平
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46025">https://hdl.handle.net/11094/46025</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	渡邊 一平
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19636 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 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	Xenon suppresses nociceptive reflex in newborn rat spinal cord in vitro ; comparison with nitrous oxide. (新生ラット脊髄におけるキセノンの侵害反射抑制について : 笑気との比較)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節 (副査) 教授 武田 雅俊 教授 吉峰 俊樹

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

近年、亜酸化窒素（笑気）だけではなくキセノンの鎮痛効果が報告されている。侵害刺激の伝達において、脊髄が極めて重要な役割を担っている。脊髄後根を刺激し前根より記録される遅発性前根電位は、侵害刺激の良い指標とされている。今回この電位を指標として、低濃度のキセノンの鎮痛作用を笑気との比較によって検討した。

#### 【方法ならびに成績】

新生ラット（1～3日齢、SD系）をハロタン麻酔下で断頭し、脊髄摘出後、人工脳脊髄液を満たしたチャンパー内に胸髄以下を摘出した。吸引電極を用いて後根より電気刺激を行い、同レベルの前根より単シナプス反射（monosynaptic reflex ; MSR）および遅発性前根電位（slow ventral root potential : sVRP）を記録した。後根を持続 0.2 msec の単矩形波で 30 秒毎に刺激した。刺激強度は C 線維を興奮させるために MSR 閾値の 5 倍の強度で刺激した。導出された MSR 波形は 10 kHz で、sVRP 波形は 100 Hz で low pass filter をかけ、DAT レコーダに記録した。波形の解析は、5 つの連続した波形を加算平均し、MSR と早期 sVRP（刺激 0.5 秒後）および後期 sVRP（刺激 3 秒後）の振幅を測定した。

##### 1) MSR 振幅への影響

キセノンでは投与前に  $3.00 \pm 0.07$  mV ( $n=5$ , mean  $\pm$  SE) の振幅が投与開始 15 分後には  $1.93 \pm 0.70$  mV に抑制され ( $p < 0.01$ )、投与中止から 15 分後には  $2.66 \pm 0.74$  mV に回復した。しかし、投与開始 15 分以降も振幅は減少し続け、平衡にはならなかった。一方、笑気では投与前には  $3.86 \pm 0.08$  mV ( $n=11$ , mean  $\pm$  SE) であったが、投与開始 15 分後には  $3.25 \pm 0.60$  mV に抑制され ( $p < 0.05$ )、投与中止から 15 分後には  $3.35 \pm 0.57$  mV に回復した。投与開始 15 分後には平衡に達した。

##### 2) 早期 sVRP（刺激 0.5 秒後）振幅に対する影響

キセノンでは投与前  $0.33 \pm 0.007$  mV ( $n=5$ , mean  $\pm$  SE) の振幅が投与開始 15 分後には  $0.12 \pm 0.09$  mV に減少し ( $p < 0.01$ )、投与中止後 15 分で  $0.34 \pm 0.16$  mV に回復した。一方笑気では、投与前  $0.83 \pm 0.004$  mV の振幅が投与開始後 15 分で  $0.62 \pm 0.07$  mV に減少し ( $p < 0.05$ )、投与中止後 15 分で  $0.83 \pm 0.004$  mV に回復した。笑気の効果

果は5～10分以内に平衡に達したが、キセノンはさらに下降する傾向を示した。

### 3) 後期 sVRP (刺激3秒後) に対する影響

キセノンでは投与前  $0.18 \pm 0.01$  mV ( $n=5$ , mean $\pm$ SE) の振幅が投与15分後には  $0.05 \pm 0.02$  mV に減少し ( $p < 0.01$ )、投与中止後15分で  $0.15 \pm 0.06$  mV に回復した。笑気では、投与前  $0.51 \pm 0.01$  mV ( $n=11$ , mean $\pm$ SE) の振幅が投与後15分で  $0.38 \pm 0.05$  mV に減少し ( $p < 0.05$ )、投与中止後15分で  $0.52 \pm 0.07$  mV に回復した。笑気の効果は5～10分以内に平衡に達したが、キセノンはさらに下降する傾向を示した。

### 【総括】

キセノン、笑気とも単シナプス反射 (MSR) を抑制した。この結果から、キセノンがシナプス前あるいはシナプス後を抑制することが示唆された。一方、笑気はシナプス伝達においてシナプス前過程を抑制しないこと、および non-NMDA 受容体をわずかに抑制することが報告されており、今回の実験でみられた MSR の軽度抑制と良く合致する。

遅発性前根電位 (sVRP) は早期成分が NMDA による伝達を、後期成分が Substance P による伝達を反映すると報告されている。早期成分 (sVRP0.5)、後期成分 (sVRP3.0) ともに、キセノンが笑気の抑制効果を上回ったことから、脊髄レベルではキセノンの侵害反応抑制効果が笑気よりも強いことを示している。しかし猫の脊髄後角 WDR ニューロンにおける研究では、笑気もキセノンと同等の抑制効果を示している。さらにヒトにおける実験でもキセノンと笑気は同等の鎮痛効果があると報告されている。今回の研究結果が、これらの報告と異なった理由として、脊髄モデルを用いたために、下行性抑制系が欠如したためと考えられる。この推察は高位脊髄切断猫の研究において、WDR ニューロン抑制はキセノンのみに認められ笑気ではみられないとする報告があることから裏づけられる。

2つの麻酔薬の時間的経過を比較すると、笑気は5分から10分で抑制が平衡に達するのに対し、キセノンは投与後15分経過しても振幅は更に低下する傾向を示した。キセノンは笑気と比較して全身麻酔の導入が早いことが知られており、この矛盾の説明は困難である。おそらく脊髄の表面から浸透するのに、キセノンの方がより長い時間を要したか、あるいは麻酔の時間経過が鎮痛作用とは異なることが考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

ヒトにおいてキセノンの強力な鎮痛作用が報告されているが、脊髄における侵害受容機構に対するキセノンの作用については、明らかになっていない。ラット脊髄後根を刺激することによって、前根から経過の早い単シナプス反射 (MSR) と経過の遅い sVRP (slow ventral root potentials) が記録される。MSR の抑制は麻酔における不動化を反映し、sVRP は、疼痛性侵害刺激を反映する *in vitro* の指標とされている。また、sVRP 早期成分は NMDA 受容体由来とされ sVRP 後期成分は SP 受容体由来であるとされている。本研究の目的は、MSR および sVRP 振幅の経時的な変化を観察することによって、脊髄におけるキセノンと亜酸化窒素 ( $N_2O$ ) の侵害受容抑制作用を比較検討することである。実験の結果、キセノンおよび  $N_2O$  は、MSR 振幅をそれぞれ約 50% と 80% に抑制し、その効果はキセノンが  $N_2O$  に比べて強かった。この結果から、キセノンがシナプス前あるいはシナプス後を抑制することが示唆された。また、 $N_2O$  はシナプス前抑制作用がないと報告されていることから、non-NMDA 受容体を僅かに抑制することが示唆された。さらに、キセノンおよび  $N_2O$  は、sVRP 早期および後期成分の振幅を投与前に比べ、それぞれ約 30% および 80% に抑制した。これらの結果は、キセノンの脊髄侵害受容機構に対する抑制作用が  $N_2O$  よりも強いことを示している。また、 $N_2O$  の抑制作用が弱い理由として、下行性抑制系が欠如した脊髄モデルであることが考えられる。以上、キセノンが  $N_2O$  よりも強い脊髄の侵害受容抑制作用を有することを明らかにしたことは、将来のキセノンの臨床応用に関して、有用な知見を与えるものであり、学位の授与に値すると考えられる。