

論 文 内 容 要 旨

Orexin-B antagonized respiratory depression induced by sevoflurane, propofol, and remifentanil in isolated brainstem-spinal cords of neonatal rats.

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

麻醉学講座 梅澤 伸夫

(指 導： 吉田 和市 教授)

論文内容要旨

オレキシンは、主に視床下部で産生される神経ペプチドで、比較的最近、特定された生理活性物質である。これまでの研究によって、オレキシンを含んでいる神経終末や受容体は、視床下部の他に脳皮質、脳幹、脊髄など中枢神経系の広範囲に分布することが明らかになっている。このオレキシニン性神経終末の分布は興奮、摂食飲水行動、エネルギー恒常性、グルコース代謝、生殖活動、睡眠-覚醒状態の制御を含む、多くの生理的機能において重要な役割を果たしている。

オレキシニンには、オレキシニンAとオレキシニンBの2種類があり、共通の前駆体であるprepro-オレキシニンから生成される。さらに、オレキシニンの受容体は2種類のGタンパク質結合型受容体であるオレキシニン-1 (OX1)受容体と、オレキシニン-2 (OX2)受容体が存在する。

従来の研究において、CO₂の吸入が生体内でオレキシニン性神経の活性化を示した報告などがあり、オレキシニンは呼吸機能の調節にも深く関与することが明らかになった。我々もこれまでの研究において、新生ラットの脳幹脊髄標本を用いて第4頸神経(C4)呼吸活動および延髄の呼吸ニューロンに対するオレキシニンの効果を報告してきた。その結果、オレキシニンがC4呼吸活動や延髄の呼吸ニューロンを活性化することを明らかにした。

一方、全身麻酔の臨床では麻酔薬や麻薬を用いて術中、術後の覚醒の制御が行われている。すなわち、オレキシニンが意識レベルの覚醒に関与する事実は、麻酔薬との相互作用および拮抗作用など、何らかの関連を持つと推察される。本研究では、ラットの摘出脳幹-脊髄標本を用いて、日常の全身麻酔において使用されるセボフルラン、プロポフォールおよびレミフェンタニルによるC4呼吸活動抑制がオレキシニンBにより拮抗されるか否かを検討した。

新生ラット(2~3日齢)の脳幹と脊髄を一塊として摘出、灌流維持し、C4の神経活動を中枢性呼吸出力の指標とした。これを記録しつつセボフルラン、プロポフォールおよびレミフェンタニルを含む液で10分間灌流し、さらに各種麻酔薬にオレキシニンBを加えた液で10分間灌流した。

3%セボフルランで平衡させた液の灌流により、C4活動頻度(呼吸数に相当)の低下とC4活動の振幅(一回換気量に相当)の低下が見られた。0.5 μMオレキシニンを含む液に代えるとC4活動頻度および振幅は回復したが、0.1 μMオレキシニンBでは回復しなかった。

10 μMプロポフォールによるC4活動頻度の低下は、0.1 μMオレキシニンBによる灌流にて回復した。

同様に0.01 μMレミフェンタニルの呼吸抑制に対しては、0.1 μMオレキシニンBは有意に拮抗した。しかしながら、0.1 μMレミフェンタニルによる呼吸抑制に対して、0.1 μMオレキシニンBは無効であった。

以上の結果より、オレキシニンBが全身麻酔薬であるセボフルラン、プロポフォールおよびレミフェンタニルの呼吸抑制に対して拮抗作用を持ち、その拮抗作用が濃度依存的であることが示唆された。