

## 学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	黒澤 温
-------	-----	-----	------

  

学 位 論 文 題 目

**Dexmedetomidine inhibits epileptiform activity in rat hippocampal slices**  
 (ラット海馬スライスにおいてデクスメデトミジンは  
 てんかん様活動電位を抑制する)

  

共 著 者 名

Yasumitsu Sato, Tomoki Sasakawa, Takayuki Kunisawa, Hiroshi Iwasaki

  

International Journal of Clinical and Experimental Medicine, Volume10  
 平成29年 掲載予定

  

研 究 目 的

デクスメデトミジンは、強力かつ選択性の高い中枢性 $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬であり、臨床において呼吸に対する影響が少ない鎮静薬として用いられている。デクスメデトミジンの痙攣に対する効果について、臨床や動物実験 (in vivo) において相反する結果が報告されており、統一した見解が得られていない。デクスメデトミジンはイミダゾール基を有しており、 $\alpha_2$ 受容体だけではなく イミダゾリン受容体へも作用する。イミダゾリン受容体は、中枢神経系に広く分布しているが、デクスメデトミジンのイミダゾリン受容体を介した脳に対する作用に関しては、報告が少ない。

今回我々は、ラット海馬スライスを用いて (in vitro) デクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する影響について調べた。また、 $\alpha_2$ 受容体、イミダゾリン受容体のアンタゴニストを用いて、デクスメデトミジンの各受容体への作用について検討した。

## 材 料 ・ 方 法

Sprague-Dawley ラット (80-120g, 3-6週) をイソフルレンによる麻酔後, 開頭・脳を取り出し, 350  $\mu\text{m}$  の厚さの海馬スライスを作成した。ACSF (artificial cerebrospinal fluid, 人工脳脊髄液) で灌流し, MED 64 multi-electrode システム (Panasonic, Osaka, Japan) 用いて, シヤッフアー側枝を刺激 (single or paired pulses) し, CA1ニューロンの細胞体の活動電位を記録した。測定は, fEPSP (field excitatory postsynaptic potential, 興奮性シナプス後場電位) や PS (population spike, 集合スパイク) の振幅を測定した。てんかん様活動電位は,  $\text{Mg}^{2+}$ -free ACSF を灌流することにより誘導した。また, ビククリン (bicuculline,  $\text{GABA}_A$  受容体アンタゴニスト) 投与によりてんかん様活動電位を誘導した。てんかん様活動電位に対しては, 初回の3つの PS の振幅 (PS1, PS2, PS3) と discharge duration (DD, PS が 0.2mV 以下になるまでの時間) を測定した。

## 成 績

### デクスメデトミジンのシナプス伝達に対する影響

はじめに, normal ACSF 灌流下でデクスメデトミジンの PS と fEPSP への影響を調べた。デクスメデトミジンは, 用量依存性に PS の振幅を減少させた。次に paired pulse (10,30,60 ms) による刺激を行, デクスメデトミジンの paired pulse inhibition (PPI) の効果を調査した。デクスメデトミジンは, PPI の効果はなかった。fEPSPに関して, デクスメデトミジンは, 有意に振幅を減少させた。

### デクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する影響

デクスメデトミジンは,  $\text{Mg}^{2+}$ -free ACSF灌流下でのてんかん様活動電位を用量依存性に抑制した (PS1, PS2, PS3, DDを有意に減少させた)。ビククリン投与によるてんかん様活動電位に対して, デクスメデトミジンは完全に抑制した。

### $\alpha_2$ 受容体, イミダゾリン受容体 アンタゴニスト投与下でのデクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する影響

ヨヒンビン (yohimbine,  $\alpha_2$ 受容体アンタゴニスト), エファロキサン (efaroxan,  $\alpha_2$ 受容体アンタゴニスト, イミダゾリン1受容体アンタゴニスト), イダゾキサン (idazoxan,  $\alpha_2$ 受容体アンタゴニスト, イミダゾリン2受容体アンタゴニスト) 投与下での, デクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する影響を調べた。

ヨヒンビン投与下では, デクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する抑制は, 完全に拮抗された。エファロキサン投与下では, デクスメデトミジンの抑制効果は拮抗され, てんかん様活動電位をわずかに増強させた。ヨヒンビン, イダゾキサンに比べ, PS2, PS3の振幅を有意に増加した。イダゾキサン投与下では, デクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する影響は, ほぼ拮抗された。

## 考

## 案

今回の研究では、デクスメデトミジンがてんかん様活動電位を抑制する結果が得られた。

デクスメデトミジン投与により PS の振幅の減少した結果は、デクスメデトミジンがニューロンの興奮性を抑制していると考えられる。また、fEPSP の抑制は、デクスメデトミジンがグルタミン酸を介した興奮性シナプス伝達を抑制していることを示唆している。PPI の効果は、GABA 作用を強める薬物で増強し、GABA の伝達をブロックする薬物で減弱する。今回のデクスメデトミジンが PPI の効果を示さなかった結果は、デクスメデトミジンが GABA<sub>A</sub> 受容体を介した抑制性シナプス伝達に関与しない可能性を示している。また、GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニスト（ビククリン）投与によって誘発されたてんかん様活動電位をデクスメデトミジンが抑制した結果も、GABA<sub>A</sub> 受容体に関与していないことを示唆している。

$\alpha_2$ 受容体アンタゴニスト（ヨヒンビン）投与下でデクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する抑制が完全に拮抗された。この結果は、デクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する抑制は、主に  $\alpha_2$ 受容体に関与している示唆している。エファロキサン投与下でてんかん様活動電位が増強した結果により、デクスメデトミジンがイミダゾリン2受容体を介して、てんかん様活動電位を増強している可能性が考えられる。

## 結

## 論

デクスメデトミジンは、ラット海馬スライスにおいて、グルタミン酸を介した興奮性シナプス伝達を抑制し、GABA<sub>A</sub> 受容体を介した抑制性シナプス伝達には影響を与えないことが示唆された。デクスメデトミジンは、主に  $\alpha_2$ 受容体を介して、Mg<sup>2+</sup>-free ACSF によるてんかん様活動電位を抑制した。イミダゾリン2受容体もデクスメデトミジンのてんかん様活動電位に対する影響に関与している可能性が示唆された。

## 引 用 文 献

1. Chiu KM, Lin TY, Lu CW, Wang SJ. Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist dexmedetomidine. *Eur J Pharmacol.* 2011; 670:137-47.
2. Kan MC, Wang WP, Yao GD, Li JT, Xie T, Wang W, Ma WQ. Anticonvulsant effect of dexmedetomidine in a rat model of self-sustaining status epilepticus with prolonged amygdala stimulation. *Neurosci Lett.* 2013; 543:17-21.
3. Min JW, Peng BW, He X, Zhang Y, Li JX. Gender difference in epileptogenic effects of 2-BFI and BU224 in mice. *Eur J Pharmacol.* 2013; 718:81-6.

## 参 考 论 文

1. Ohmori H, Sato Y, Namiki A. The anticonvulsant action of propofol on epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Anesth Analg.* 2004; 99 :1095-101
2. Tanaka K, Oda Y, Funao T, Takahashi R, Hamaoka N, Asada A. Dexmedetomidine decreases the convulsive potency of bupivacaine and levobupivacaine in rats: involvement of  $\alpha_2$ -adrenoceptor for controlling convulsions. *Anesth Analg.* 2005; 100:687-96.
3. Takamatsu I, Iwase A, Ozaki M, Kazama T, Wada K, Sekiguchi M. Dexmedetomidine reduces long-term potentiation in mouse hippocampus. *Anesthesiology.* 2008; 108:94-102.

## 学位論文の審査結果の要旨

報 告 番 号	第                      号		
学位の種類	博士(医学)	氏            名	黒澤   温
審査委員長   高草木   薫                      (適・否) (印)			
審 査 委 員   藤田   智                      (適・否) (印)			
審 査 委 員   紙谷   寛之                      (適・否) (印)			
学 位 論 文 題 目  Dexmedetomidine inhibits epileptform activity in rat hippocampal slices ラット海馬スライスにおいてデクスメドトミジンは癲癇様活動電位を抑制する  Int J Clin Exp Med 2017;10(4):6704-6711			
I. 学位論文の概要 デクスメドトミジン (Dexmedetomidine; DEX) は、術中・術後における鎮静・鎮痛薬として使用される。その効果は青斑核の $\alpha_2$ 受容体に作用して発現すると考えられている。また、多くの場合、DEX は痙攣発作を抑制するが、これを増強するという報告もある。そこで本研究では、電気生理学的手法を用いてラットの海馬スライス標本における痙攣誘発機構に対する DEX の作用機序を解析した。その結果、① DEX は CA1 細胞への興奮性シナプス伝達と CA1 細胞の痙攣様発射活動を抑制すること、②その作用は $\alpha_2$ 受容体を介しており、GABA 受容体は関与しないことが明らかとなった。一方、DEX はイミダゾリン受容体 ( $I_1$ と $I_2$ ) にも作用することが知られており、 $I_2$ 介した作用は痙攣様活動を増強させた。これらの成績は、DEX は $\alpha_2$ 受容体を介する抗痙攣作用とイミダゾリン受容体を介する痙攣増強作用を持つことを示唆する。			

## II. 学位論文に対する審査結果

本研究は、学位申請者が本学麻酔学講座で実施した研究である。臨床現場で問題となっている DEX の痙攣発作に対する作用を動物実験で明らかにしたいという黒澤氏の想いが伝わる研究である。実験にはラットスライス *in vitro* 標本における伝統的な電気生理学的解析手法を用いており、その遂行には高度の熟練を要する。また、非常に良く実験のパラダイムを組んでおり、複雑な解析を根気強く行っていた様子を伺い知ることができる。実験成績は、DEX の主作用である  $\alpha_2$  受容体は抗痙攣作用を有し、イミダゾリン  $I_2$  受容体を介する痙攣増強作用の可能性を示したものである。この結果は臨床における DEX の作用を反映すると共に、痙攣誘発機構に対する DEX の作用機序の一端を解明したものとして評価することができる。

黒澤氏は、神経生理学、循環器病外科学、救急医学を専門とする各審査員の査問に際して真摯な態度で臨むと共に、難解な質問に対して的確な回答で対応した。その結果、同氏は、幅広い臨床医学および基礎医学の知識を有していることが明らかとなった。従って、各審査員は、同氏が旭川医科大学の学位(博士)に十二分に相応しいと判断した。

なお、本論文は 2017 年 *Int J Clin Exp Med* 誌に掲載されている旨を追記する。