

研究成果報告書

デクスメトミジンとオレキシンの相互作用
－麻酔と覚醒メカニズムの解明－

17591642

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成19年5月

研究代表者 白 阪 哲 朗
宮崎大学医学部講師

<はしがき>

本研究は、平成17年度と平成18年度の科学研究費補助金（基盤研究（C））課題番号17591642の援助を受けて行われたものである。

デクスメトミジン（DEX）は2004年に使用されるようになった選択的 α_2 受容体作動薬で、集中治療室で鎮静薬として使用されている。鎮静作用以外にも交感神経抑制作用や利尿作用が知られているが、そのメカニズムは明らかでない。

オレキシン（ORX）は、1999年に発見された神経ペプチドで覚醒メカニズムに関与しているといわれている。本研究では自律神経機能および神経内分泌機能に関与し、 α_2 受容体およびORX受容体の豊富な視床下部室傍核細胞でのDEXおよびORXの個々の作用と相互作用の有無について調べた。

研究組織

研究代表者：白阪 哲朗（宮崎大学医学部講師）
研究分担者：松岡 博史（宮崎大学医学部助教）
研究分担者：國武 孝人（宮崎大学医学部助教）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	1,600,000	0	1,600,000
平成18年度	1,400,000	0	1,400,000
平成 年度			
平成 年度			
平成 年度			
総計	3,000,000		3,000,000

研究発表

- (1) 学会誌等（Tetsuro Shirasaka, Activation of a G-protein-coupled inwardly rectifying K⁺ current and suppression of Δ contribute to dexmedetomidine-induced inhibition of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons *Anesthesiology*, 2007 in press）

研究成果

デクスメトミジン (DEX) の視床下部室傍核 (PVN) ニューロンに及ぼす影響を調べた。PVNには大細胞群と小細胞群という二つのタイプのニューロンが存在する。大細胞群については、DEXを投与すると濃度依存性(10 nM-6 μ M)に過分極反応を生じた。膜電流固定モードではDEX投与によって外向き電流を生じた。その電流の平衡電位を求めると-94 mVで、それは灌流液中のKに依存した。Kチャンネル遮断薬である塩化バリウムを投与するとDEXの過分極作用は拮抗された。また、G蛋白共役型内向き整流性Kチャンネル遮断薬であるtertiapinを投与するとDEXの過分極作用は拮抗された。次に α_2 受容体遮断薬であるヨヒンビン(100-1000 nM)を前投与するとDEXの過分極作用は濃度依存性に拮抗された。よって大細胞群にDEXを投与すると α_2 受容体を介してG蛋白共役型内向き整流性Kチャンネルを活性化させて膜電位を下げる事が明らかになった。以前からクロニジンやDEXの α_2 作動薬にはバソプレッシン分泌を抑制し、尿量を増大させることが知られていたがそのメカニズムは知られてなかった。本研究においてバソプレッシンを産生・分泌するPVNの大細胞群に対しDEXは抑制性の効果をもたらしたことからDEXのバソプレッシン分泌抑制機構が明らかになった。

次にDEXの小細胞群に存在する I_h (H電流)チャンネルに及ぼす影響を調べた。

DEX(0.1-20 μ M)は濃度依存性に I_h を抑制した。 I_h の平衡電位は-35 mVで、それは灌流液中のNaとK濃度に依存した。 I_h 遮断薬であるCsを投与するとDEXの I_h 抑制作用は拮抗された。また α_1 受容体遮断薬であるプラゾシンではなく α_2 受容体遮断薬であるヨヒンビンによってDEXの I_h 遮断作用は拮抗された。次にDEXの I_h 抑制作用に関してcyclic adenosine monophosphate (cAMP)が関与しているか調べた。cAMPのDEXの I_h 抑制作用への関与は有意だが少なかった。DEXは小細胞群で I_h 抑制作用によって膜を過分極させることが明らかになった。DEXが I_h を抑制することが初めて明らかになった。

次にDEXとオレキシン(ORX)との相互作用について調べた。ORX拮抗薬のDEXの過分極作用に対する影響を調べた。ORX-1受容体拮抗薬であるSB-334867(10⁻⁵ M)あるいは人工脳脊髄液(コントロール)を5分間灌流してからDEX(10⁻⁶ M)を2分間灌流して反応を比較した。ORX-1受容体拮抗薬投与前投与群とコントロール群で差はなかった。細胞レベルでDEXとORX系で相互作用はないことが明らかになった。